



**Уральский
федеральный
университет**

имени первого Президента
России Б.Н.Ельцина

**Физико-
технологический
институт**

Е. И. ДЕНИСОВ

ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОНУКЛИДОВ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

Учебное пособие



Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации
Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б. Н. Ельцина

Е. И. Денисов

ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОНУКЛИДОВ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

Учебное пособие

Рекомендовано методическим советом
Уральского федерального университета
для студентов вуза, обучающихся
по направлению подготовки
18.04.01 — Химическая технология

Екатеринбург
Издательство Уральского университета
2021

УДК 621.039.83:615.849(075.8)

ББК 35.36+53.6я73

Д33

Рецензенты:

лаборатория физико-химических методов анализа Института химии твердого тела УрО РАН (заведующий лабораторией д-р хим. наук *Е. В. Поляков*);
д-р хим. наук, заведующий лабораторией радиоизотопного комплекса Отдела экспериментальной физики ИЯИ РАН *Б. Л. Жуйков*

Научный редактор — канд. техн. наук, директор ЦЦЯМ УрФУ
С. И. Бажуков

На обложке использовано изображение с сайта <https://www.comecer.com/wp-content/uploads/2018/10/Radiopharma-dispensing-chamber-780x780.jpg>

Денисов, Е. И.

Д33 Технологии производства радионуклидов в ядерной медицине : учебное пособие / Е. И. Денисов ; М-во науки и высшего образования РФ. — Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2021. — 107, [1] с.

ISBN 978-5-7996-3202-1

В учебном пособии рассматриваются современные методы применения и технологии получения радионуклидов для ядерной медицины. Приведены примеры технологий получения наиболее используемых в ядерной медицине радионуклидов в генераторных системах, способов производства генераторов и материнских радионуклидов для диагностики и терапии. Рассмотрены особенности производства радионуклидной продукции на ускорителях заряженных частиц, начиная от выбора состава мишеней, условий их облучения и переработки с последующим приготовлением радиофармпрепаратов.

Настоящее учебное пособие является дополнительным материалом для изучения курса «Технологии производства радиоактивных изотопов» и предназначено для облегчения самостоятельной работы студентов, обучающихся по направлению подготовки 18.04.01 — Химическая технология. Оно также может быть использовано студентами других специальностей, в учебной программе которых предусмотрено изучение курсов по применению ионизирующих излучений в научной и практической деятельности.

Данное пособие позволит вдумчивому читателю расширить свой кругозор в области радиобиологии и самостоятельно восполнить пробелы в радиохимическом образовании.

Библиогр.: 21 назв. Табл. 17. Рис. 35.

УДК 621.039.83:615.849(075.8)

ББК 35.36+53.6я73

ISBN 978-5-7996-3202-1

© Уральский федеральный
университет, 2021

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее перспективным направлением использования радионуклидов выступает ядерная медицина (ЯМ). Это уникальная сфера деятельности, в которой гармонично сочетаются знания физики, высоких технологий и медицины. Ядерная медицина интенсивно развивается во всем мире. Ее стремительный рост связан с тем, что благодаря развитию медицины средняя продолжительность жизни людей, особенно в развитых странах, увеличивается; следовательно, возрастает количество людей преклонного возраста, которые сталкиваются с присущими этому возрасту сердечно-сосудистыми, неврологическими, онкологическими и другими заболеваниями. Достижения в области лечения и особенно диагностики онкологических заболеваний и болезней сердечно-сосудистой системы с помощью радиофармпрепаратов (РФП) — значимый фактор развития рынка ядерной медицины и его стремительного роста с каждым годом.

РФП — это химические соединения, в состав которых входят радионуклиды (РН), используемые для диагностики и лечения различных заболеваний. Регистрация ядерного излучения входящего в состав РФП радионуклида дает возможность легко следить за его поведением и распределением, что позволяет контролировать физиологические и биохимические процессы, не нарушая естественного их течения.

В плане радионуклидной терапии особые надежды в будущем возлагаются на таргетную терапию, в которой радионуклид, испускающий заряженные частицы с малым пробегом, доставляется биологическими «транспортёрами» непосредственно к пораженной клетке. Кроме того, считается, что большие перспективы имеет тераностика, в которой диагностика может проводиться с помощью того же радионуклида, что и терапия, и процесс строго контролируется по ходу всего лечения. Эти новые направления требуют развития широкого производства специально для этого предназначенных РН. Этот фактор, в свою очередь, приводит к росту спроса на всю радионуклидную продукцию. По данным МАГАТЭ, ежегодный спрос на подобные продукты и услуги в мире будет расти на 10–12 %.

1. ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА В МИРЕ

Мировая ядерная медицина достигла значительных успехов в производстве различных РФП, она потребляет более 50 % всей производимой радионуклидной продукции. В России научными и технологическими разработками в этой сфере занимаются институты и предприятия госкорпорации «Росатом» и Минздрава. Доля России в мировом рынке РФП — около 1 %.

Следует отметить, что, несмотря на большое количество литературы по статистическим данным производства и потребления радионуклидов в мире и по отдельно взятым странам, их оценки надо воспринимать ориентировочно.

Высокий спрос со стороны развивающихся стран на РН и РФП, а также достижения различных областей научной и практической медицины (кардиология, гепатология, урология, нефрология, пульмонология, эндокринология, травматология, неврология и нейрохирургия, педиатрия, аллергология, гематология, клиническая иммунология) создают огромные возможности для роста этого рынка в ближайшие годы.

К числу факторов, сдерживающих рост рынка ядерной медицины, следует отнести: короткий период полураспада радионуклидов, жесткие нормативные требования к производству и применению (эколо-

гия, радиационная безопасность и др.), а также конкуренция со стороны обычных диагностических методов.

Радионуклиды для ядерной медицины и соответствующие РФП на их основе с точки зрения области их применения классифицируются на диагностические и терапевтические.

В зависимости от типа излучения диагностические радионуклиды могут быть отнесены к двум группам.

1. *Однофотонная эмиссионная компьютерная томография* (ОФЭКТ, англ. SPECT). К оптимальным радионуклидам для ОФЭКТ относятся излучатели с энергией квантов в пределах 100–200 кэВ с периодами полураспада от нескольких минут до нескольких дней.

Подавляющее большинство диагностических процедур с помощью техники ОФЭКТ выполняется в течение последних 30 лет с технецием-99m (^{99m}Tc). Широко используются также таллий-201 (^{201}Tl), галлий-67 (^{67}Ga) и йод-123 (^{123}I). Характерной особенностью ОФЭКТ-процедур является их относительная дешевизна. Так, по литературным данным стоимость этой процедуры с ^{99m}Tc составляет от 100 до 3500 \$.

2. *Позитронно-эмиссионная томография* (ПЭТ, англ. PET). Для этой процедуры обычно используются β^+ -излучатели с периодами полураспада от нескольких секунд до нескольких часов. В основном используются позитрон-излучающие РН: углерод-11 (^{11}C), азот-13 (^{13}N), кислород-15 (^{15}O) и фтор-18 (^{18}F). Радионуклид ^{18}F применяется наиболее широко. Значительное количество публикаций посвящено использованию генераторных радионуклидов, таких как галлий-68 (^{68}Ga), рубидий-82 (^{82}Rb). Стоимость ПЭТ-процедуры значительно выше, чем ОФЭКТ. Она меняется в пределах от 1000 до 35000 \$. По мнению специалистов, следует ожидать увеличения использования и других позитрон-излучающих радионуклидов, поскольку, несмотря на достаточно высокую стоимость ПЭТ, это направление бурно развивается.

В препаратах для проведения терапии РН является основным лечебным средством, которое позволяет локализовать лечебную дозу излучения непосредственно в органе-мишени или в пораженных клетках и, соответственно, обеспечить минимальное облучение окружающих здоровых клеток органов и тканей. В зависимости от характера и локализации патологического процесса для радиотерапии используют:

- β -излучатели с энергиями частиц в области 200–2000 кэВ;
- α -излучатели с высокой линейной передачей энергии и коротким пробегом частиц (50–100 мкм);
- радиоизотопы, распадающиеся электронным захватом (ЭЗ) или внутренней электронной конверсией (ВЭК).

Классификация основных РН, используемых в ядерной медицине, приведена в табл. 1.

Таблица 1

Основные радионуклиды ядерной медицины

Диагностическое назначение		Терапевтическое назначение		
ОФЭКТ	ПЭТ	Бета-излучатели	Альфа-излучатели	Брахи-терапия
^{99m}Tc , ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{123}I и др.	^{18}F , ^{82}Rb , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и др.	^{131}I , ^{153}Sm , ^{188}Re , ^{90}Y , ^{177}Lu и др.	^{223}Ra	^{125}I , ^{192}Ir , ^{103}Pd , ^{131}Cs и др.
Кардиология, неврология; лимфома; щитовидная железа и др.	Онкология, кардиология, неврология и др.	Щитовидная железа; костные метастазы, лимфома, эндокринные опухоли и др.		

Для получения РН используются:

- ядерные реакторы (^{32}P , ^{90}Y , $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, ^{153}Sm);
- линейные ускорители заряженных частиц, циклотроны;
- генераторы радионуклидов.

Реакторный способ — наиболее простой и экономичный, однако многие ценные в практическом отношении РН в реакторе получить невозможно. Для этого используют ускорители, на которых получают РН с оптимальными ядерно-физическими характеристиками для ОФЭКТ: ^{67}Ga , ^{103}Pd , ^{111}In , ^{123}I , ^{201}Tl и др. Очень удобно использовать генераторы, позволяющие многократно получать препараты непосредственно на месте их использования путем разделения генетически связанных между собой радионуклидов — материнского и дочернего: $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ и др.

Все рынки РФП, как глобальные, так и региональные, подразделяются на диагностический и терапевтический сегменты. Доля диагностического сегмента составляет порядка 80 % от общей доли рынка РФП.

На рынке терапии наибольшую долю составляют бета-излучатели. Среди РН преобладают йод-131 (^{131}I), далее следуют самарий-153

(^{153}Sm), рений-186 (^{186}Re), иттрий-90 (^{90}Y) и лютеций-177 (^{177}Lu). В качестве альфа-излучателя эффективно используется радий-223 (^{223}Ra). В брахитерапии применяются цезий-131 (^{131}Cs), йод-125 (^{125}I), палладий-103 (^{103}Pd) и иридий-192 (^{192}Ir).

Глобальные расходы, связанные с лечением онкологии, превышают расходы на лечение любых других видов заболеваний и составляют сегодня ~140 млрд \$ с ежегодным темпом роста 11 %. Препараты ядерной медицины применяются в онкологии, кардиологии, неврологии и др. Наибольшая сравнительная «польза» РН-препаратов отмечается в онкологии, а именно в таргетной терапии — одном из самых передовых методов лечения онкозаболеваний. Рынок РФП для ЯМ сегодня оценивается в 6 млрд \$ годовой выручки с перспективой ежегодного роста в 8–12 %.

Наиболее широко методы ЯМ применяются в диагностике и лечении онкологических заболеваний (3,58 млрд \$ или 60 % рынка ЯМ) — рис. 1.

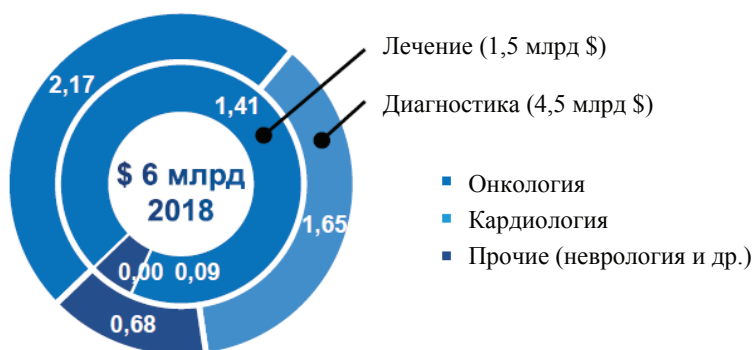


Рис. 1. Мировой рынок РФП для ядерной медицины.

Источник: Nuclear Medicine Radiopharmaceuticals market forecast to 2020, MarketsandMarkets 2015

Вклад различных регионов в глобальный рынок РФП в 2015 г.¹ (в %):

Северная Америка	45
Азиатско-Тихоокеанский регион	27
Европа	24
Остальной мир	4

¹ Жизнин С. З., Тимохов В. М. Международные рынки изотопов // Вестник МГИМО-Университета. 2016. № 5 (51). С. 145–157. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhdunarodnye-rynki-izotopov> (дата обращения: 12.06.2020).

Видно, что на рынке доминирует Северная Америка, далее следуют Азиатско-Тихоокеанский регион (АТР), Европа и остальная часть мира. Ожидается, что рынок АТР будет расти самыми быстрыми темпами в течение прогнозируемого периода.

Ключевыми участниками мирового рынка выступает ряд компаний, фактически являющихся монополистами в сфере предложений РФП и соответствующего оборудования. Среди них можно выделить следующие компании: Cardinal Health, Inc. (США); GE Healthcare (Великобритания); Bracco Imaging S.p. A. (Италия); Eczacıbaşı-Monrol (Турция); Nordion Inc. (Канада); Advanced Accelerator Applications SA (Франция); Bayer HealthCare AG (Германия); Lantheus Medical Imaging, Inc. (США); IBA Molecular Imaging (Бельгия) и Mallinckrodt PLC (Ирландия).

Благодаря успехам европейской медицины в применении РФП ее рынок заметно диверсифицировался и расширился.

В 2015 г. в диагностическом сегменте рынка максимум продаж пришелся на РН технеций-99m и фтор-18, а на терапевтическом рынке лидировали радий-223, йод-131 и иттрий-90.

По странам максимальная доля продаж в 2015 г. приходилась на Германию, за которой следовали Франция, Италия, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии, Испания и Россия (в %)¹:

Германия.....	26
Франция.....	22
Италия.....	17
Британия.....	16
Испания.....	13
Россия.....	4
Остальная Европа.....	2

Ожидается, что в ближайшие годы наибольший рост продаж будет происходить в Швейцарии, Польше, Дании, Швеции и Нидерландах. Следует отметить незначительный в сравнении с потенциальными возможностями вклад России.

В последние годы наиболее динамично развивается терапевтический рынок. На рис. 2 показаны все основные РН, по которым в мире

¹ Жизнин С. З., Тимохов В. М. Международные рынки изотопов // Вестник МГИМО-Университета. 2016. № 5 (51). С. 145–157. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhdunarodnye-rynki-izotopov> (дата обращения: 12.06.2020).

зарегистрированы терапевтические РФП либо ведутся их клинические испытания.

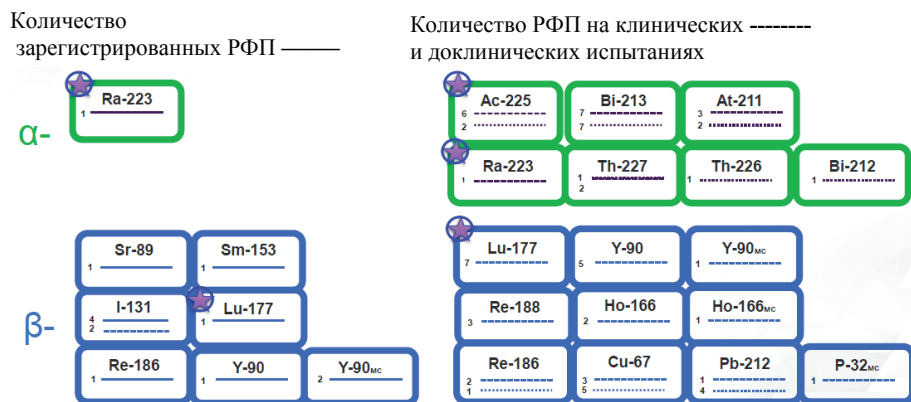


Рис. 2. Основные РН, по которым есть зарегистрированные терапевтические РФП либо ведутся их клинические испытания

Звездочкой на рис. 2 отмечены РН, которые пользуются высоким спросом¹.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте определение дисциплины «ядерная медицина».
2. Что такое РФП?

¹ Жизнин С. З., Тимохов В. М. Международные рынки изотопов // Вестник МГИМО-Университета. 2016. № 5 (51). С. 145–157. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhdunarodnye-rynki-izotopov> (дата обращения: 12.06.2020).

2. ЯДЕРНАЯ МЕДИЦИНА В РОССИИ

До начала 1990-х гг. СССР занимал лидирующую позицию в мире по использованию ядерных технологий в медицине. В стране работало 650 лабораторий радиоизотопной диагностики, 20 отделений радиоизотопной терапии на 2 тыс. активных коек. Более 80 % РН, производимых советскими предприятиями, потреблялось внутри страны. При этом все РН закупались за счет средств Министерства здравоохранения СССР и распределялись по 600 медицинским учреждениям страны. Диагностическое оборудование в СССР не производилось, оно централизованно приобреталось за рубежом. ОФЭК-томографы производили только два предприятия, а технологии ПЭТ в то время вообще не существовало.

После распада СССР мощная научно-техническая и производственная база распалась по бывшим союзным республикам. На территории России осталось около 90 % мощностей по производству РН, а большая часть предприятий по изготовлению оборудования оказались на территориях других стран, в основном в бывших прибалтийских республиках. Потребители (больницы) и их пациенты лишились государственного финансирования. Так, к 1996 г. число медучреждений, централизованно обеспечиваемых РН на средства Минздрава, сокра-

тилось с 600 (в СССР) до 293 (в России). К концу 2014 г. финансировалось всего 38 учреждений Минздрава России и 11 медучреждений РАМН России. Для проведения радиоизотопной диагностики и терапии используется устаревшее оборудование, 80 % которого было закуплено еще до 1980-х гг.

Рынок потребления РН в стране развит очень слабо. Если в США потребление молибдена-99 составляет 5–6 тыс. Ки в неделю, то в России — менее 100 Ки в неделю, то есть отставание от США (численность населения меньше в 2,4 раза) более чем в 50 раз, а от партнера по БРИКС, развивающейся Бразилии (численность населения меньше в 1,4 раза), — в шесть раз.

В течение последних 30 лет клиники в крупных регионах (таких, как Москва, Санкт-Петербург и Татарстан) осуществляют централизованные закупки за счет региональных бюджетов, а остальные медучреждения приобретают РН, исходя из собственных финансовых возможностей.

В 1990-е гг. уменьшилось число институтов, занятых исследованиями применения РН, но практически полностью сохранились предприятия по их производству.

Как следствие этих изменений, в стране значительно упал внутренний спрос, и российские производители РН переориентировались на экспорт. Однако из-за отсутствия сертификации контроля качества лекарственных средств в международной системе GMP продукция России квалифицировалась как полуфабрикат и покупалась по заниженным ценам.

Рынок РФП в РФ оценивается в ~1,8 млрд руб. в год (табл. 2): около 90 % занимают ключевые продукты (F-18 и Tc-99m для диагностики, I-131 для терапии) — при допущениях, что в РФ около 50 тыс. исследований с F-18 в год по средней цене 46 тыс. руб. за процедуру и что коммерческий рынок занимает около 35 %¹.

Предприятия Росатома имеют значительный потенциал для обеспечения ЯМ всеми необходимыми для диагностики и терапии РН. Тем не менее, будущее ядерной медицины зависит не от производителей РН, а от выбора стратегии развития данной отрасли здравоохранения и решений соответствующего уполномоченного ведомства по обеспечению внутреннего рынка.

¹ Жизнин С. З., Тимохов В. М. Международные рынки изотопов // Вестник МГИМО-Университета. 2016. № 5 (51). С. 145–157. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhdunarodnye-rynki-izotopov> (дата обращения: 12.06.2020).

Таблица 2

Рынок РФП ядерной медицины в России

Рынок РФП	Доля, %	Количество зарегистрированных РФП
F-18	45	6
I-131	17	6
I-131 Капсулы	5	—
I-131 MIBG	2	—
Tc-99m	20	6 для генератора
Ra-223	4	—
Sm-153	2	—
I-123	2	—
Sr-89	2	—
Другие	1	—

В настоящее время в Минздраве России концепция развития ЯМ отсутствует. Например, в течение последних нескольких лет значительные финансовые средства были вложены в строительство диагностических ПЭТ-центров. Однако стоимость процедуры на ПЭТ составляет не менее 35 тыс. руб., то есть она не является общедоступной для российского населения. В то же время процедура ОФЭКТ с применением технеция-99m обходится в семь раз дешевле. В развитых странах, несмотря на развитие ПЭТ-диагностики, ОФЭКТ также остается востребованной.

Одним из способов решения проблемы финансирования может стать вариант, использованный ранее в США и выбранный сейчас департаментом здравоохранения Москвы, когда средства для покупки РН включены отдельной строкой в обязательное медицинское страхование (ОМС). Свой бюджет клиники департамента здравоохранения Москвы могут истратить только на процедуры ЯМ. В США благодаря применению этого способа потребление РН медицинского назначения составляет около 40 % от мирового.

Развитие российского рынка серьезно тормозит процедура лицензирования деятельности по обращению с радиоактивными веществами для медучреждений. Такая лицензия выдается сроком на три-пять лет, а экспертиза стоит не менее 100 тыс. руб. (на 2015 г.). Многие больницы, особенно в регионах, не имеют таких средств. В то же время в большинстве развитых стран для медучреждений, использующих

РФП, кроме больниц, оборудованных облучательными установками с мощными источниками ионизирующего излучения, практикуется процедура не лицензирования, а простого уведомления национального органа, регулирующего обращение с радиоактивными веществами.

Решение вышеприведенных проблем позволит России в значительной степени повысить потребление РН медицинского назначения внутри страны. Увеличение объемов внутреннего рынка расширит производственный потенциал незагруженных ввиду отсутствия спроса российских предприятий, а также поспособствует развитию собственной базы медицинского оборудования и фармацевтических препаратов взамен импортного оборудования.

При этом в России имеется мощная база, включающая в себя ядерные реакторы, ускорители и радиохимические производства, позволяющая получать большое число разных РН для ЯМ (табл. 3).

Таблица 3

Основные действующие производители медицинских РН в РФ

Организация	Местоположение	Установки для изотопного производства	Производимые медицинские радионуклиды
Государственный научный центр (ГНЦ) — Научно-исследовательский институт атомных реакторов	Димитровград, Ульяновская область	Ядерные реакторы, «горячие» камеры	^{99}Mo , ^{125}I , ^{131}I , ^{188}W , ^{89}Sr , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{153}Sm , ^{153}Gd , ^{177}Lu , ^{192}Ir , ^{131}Cs , ^{144}Ce ; в разработке: ^{225}Ac
ГНЦ РФ — Физико-энергетический институт им. А. И. Лейпунского	Обнинск, Калужская область	«Горячие» камеры	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -генератор, ^{90}Sr источники, ^{133}Xe , $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -генератор, ^{32}P , ^{225}Ac ; в разработке: ^{82}Sr , $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ -генератор
Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л. Я. Карпова	Обнинск, Калужская область	Ядерный реактор, «горячие» камеры	^{99}Mo , $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -генератор, препараты с ^{131}I , ^{153}Sm ; в разработке: $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -генератор
Закрытое акционерное общество (ЗАО) «Циклотрон»	Обнинск, Калужская область	Циклотроны 23 и 14 МэВ	^{67}Ga , ^{68}Ge , ^{85}Sr , ^{103}Pd , ^{111}In , ^{195}Au , $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -генератор

Продолжение табл. 3

Организация	Местоположение	Установки для изотопного производства	Производимые медицинские радионуклиды
Федеральное государственное унитарное предприятие «Производственное объединение „МАЯК“»	Озерск, Челябинская область	Ядерные реакторы, «горячие» камеры	^{89}Sr , ^{90}Sr , ^{32}P , ^{35}S , ^{14}C
Открытое акционерное общество (ОАО) «Институт реакторных материалов»	Заречный, Свердловская область	Ядерный реактор, «горячие» камеры	^{131}Cs , ^{14}C , ^{33}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{90}Y , ^{192}Ir
Акционерное общество «Радиевый институт им. В. Г. Хлопина»	Санкт-Петербург	Циклотрон, «горячие» камеры, ядерный реактор на Ленинградской атомной электростанции	^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{67}Ga , ^{186}Re , $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -генератор
Научно-исследовательский институт ядерной физики при Томском политехническом университете	Томск	Ядерный реактор, циклотрон, «горячие» камеры	$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -генератор, ^{199}Tl , ^{123}I , ^{67}Ga
Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»	Москва	Циклотрон 35 МэВ, реактор «Аргус», «горячие» камеры	^{123}I , ^{201}Tl ; в разработке: ^{99}Mo , ^{89}Sr
Федеральный медицинский биологический центр им. А. И. Бурназяна/Завод «Медрадиопрепарат»/ООО «Диамед»	Москва	«Горячие» камеры	Препараты с ^{131}I , ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{89}Sr , ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{51}Cr ; в разработке: ^{188}Re , ^{90}Y , ^{59}Fe , генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
Российский научный центр радиологии и хирургических технологий	Санкт-Петербург	Циклотроны, «горячие» камеры	^{123}I , $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ -генератор, ПЭТ-изотопы

Окончание табл. 3

Организация	Местоположение	Установки для изотопного производства	Производимые медицинские радионуклиды
Российский научный центр «Прикладная химия»	Санкт-Петербург	«Горячие» камеры	Препараты с ^{14}C , ^3H , ^{33}P , ^{125}I
2-й центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны РФ	Тверь	Циклотрон, 30 МэВ	^{67}Ga
Институт ядерных исследований РАН	Троицк, Москва	Линейный ускоритель протонов	Облученные мишени с ^{82}Sr , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{103}Pd , ^{68}Ge ; в разработке: ^{72}Se , $^{64,67}\text{Cu}$, ^{225}Ac , ^{223}Ra

Примечание. Производители УКЖ для ПЭТ не включены в таблицу.

Имеется значительный потенциал для расширения этой базы. Для кардинального изменения положения в стране необходимо:

- 1) разработать концепцию развития ЯМ в России и создать в Минздраве отдельную структуру по проблемам радиологии, которая занималась бы формированием централизованного заказа на оборудование и РФП, а также вопросами подготовки специалистов для ЯМ;
- 2) на федеральном уровне решить вопрос включения оплаты радионуклидной диагностики и терапии в обязательное медицинское страхование;
- 3) упростить лицензирование медучреждений, использующих РФП для диагностики.

В противном случае Россия не сможет догнать развитые страны по доступности процедур диагностики и терапии, несмотря на обширную научно-производственную базу и технологические возможности.

Вопросы для самоконтроля

1. Какие основные РН для терапии и диагностики существуют?
2. Перечислите основных производителей РН и РФП в России.

3. РАДИОНУКЛИДНЫЕ ГЕНЕРАТОРЫ В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ

Радионуклидный генератор представляет собой эффективное радиохимическое устройство для разделения распадающегося родительского и накапливающегося дочернего радионуклида, причем дочерний радионуклид должен быть получен с приемлемой радионуклидной и радиохимической чистотой. Исторически радионуклидные генераторы сравнивают с дойной коровой из-за того, что активность дочернего нуклида как бы «выдаивают» (т. е. удаляют) из предшествующего материнского, при этом в нем снова накапливался дочерний нуклид. Таким образом, генераторы позволяют многократно получать препараты радионуклидов непосредственно на месте их использования путем разделения генетически связанных между собой материнского и дочернего радионуклида. Дочерний радионуклид, как правило, имеет более короткий период полураспада. Материнский нуклид может быть продуктом деления урана (например, ^{99}Mo и ^{90}Sr), продуктом распада радиоактивной цепочки ^{233}U ($^{229}\text{Th}/^{225}\text{Ac}$), также он может производиться непосредственно на ядерном реакторе (^{188}W и др.) или на ускорителе (^{82}Rb , ^{62}Zn и др.).

По сравнению с такими технологически сложными установками для производства радионуклидов, как ускорители и ядерные реакторы, получение короткоживущих радионуклидов из генераторов является менее затратной и более выгодной альтернативой. Разработка радионуклидных генераторов в последние три десятилетия была обусловлена развивающимися сферами применения радионуклидов и меченых соединений в естественно-научной сфере, в частности в ядерной медицине. В последние годы дополнительный импульс получили генераторные терапевтические системы в ядерной медицине: онкологии и интервенционной кардиологии. Эта все возрастающая роль генераторов инициировала развитие технологий производства родительских радионуклидов для новых, перспективных генераторных систем.

Первый генератор для радиотерапии был разработан в 1920 г. — получение ^{222}Rn ($T_{1/2} = 3,825$ сут) как дочернего элемента ^{226}Ra ($T_{1/2} = 1,60 \cdot 10^3$ лет). Однако практическая важность радионуклидных генераторов была описана в 1951 г. на примере генератора ^{132}Te ($T_{1/2} = 3,26$ сут)/ ^{132}I ($T_{1/2} = 1,39$ ч), и в большей степени — в 1957 г. при разработке генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ в Брукхейвенской национальной лаборатории (Brookhaven National Laboratory — BNL). Практическое применение технеция в медицине было описано в 1961 г., и это стало прорывом в радиофармацевтике и ядерной медицине. Использование генераторной системы $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ в ядерной медицине — ключевой пример, имеющий решающее значение для более чем двух десятков РФП-препаратов с широким спектром диагностических агентов для применения в ядерной медицине и онкологии.

3.1. Основной закон радиоактивного распада

За счет процессов распада и накопления число радиоактивных ядер непрерывно изменяется, что необходимо учитывать на различных этапах работы с радионуклидами. Зная законы радиоактивного распада и накопления, можно рассчитать число ядер, распадающихся (накапливающихся) в течение выбранного промежутка времени. Следует иметь в виду, что эти законы носят вероятностный характер, т. е. они справедливы для совокупности большого числа ядер. Экспоненциаль-

ные законы радиоактивного распада были впервые сформулированы Э. Резерфордом и Ф. Содди в 1902 г. для объяснения полученных результатов эволюции радионуклидов ториевого ряда.

Основной закон радиоактивного распада в дифференциальной форме записывают так:

$$-dN/dt = \lambda N, \quad (1)$$

где N — число имеющихся радиоактивных ядер; λ — константа, характеризующая неустойчивость ядер данного радионуклида и называемая постоянной радиоактивного распада; $-dN/dt$ — скорость распада (минус указывает на уменьшение числа ядер во времени).

Интегрирование (1) при условии $t = 0$, $N = N_0$ приводит к выражению

$$N = N_0 e^{-\lambda t}. \quad (2)$$

Введем понятие активности радионуклида: это отношение числа ядерных превращений радионуклида dN , происходящих за интервал времени dt . Скорость радиоактивного распада dN/dt называют абсолютной активностью A препарата:

$$A = dN/dt. \quad (3)$$

Здесь нет знака «минус», т. к. A (число ядерных превращений) определена как положительная величина, соответствующая убыли наличного числа ядер.

В практической работе абсолютная активность препаратов, как правило, не определяется непосредственно. Измерительные приборы обычно дают величину, пропорциональную A ; эту величину называют регистрируемой активностью I . Таким образом,

$$A = I/K_p, \quad (4)$$

где K_p — коэффициент пропорциональности, который мы будем называть коэффициентом регистрации. Регистрируемая активность I выражается, например, числом электрических импульсов в единицу времени (имп/с), соответствующих регистрации прибором ядерных частиц или квантов.

Отметим справедливость следующих соотношений:

$$\frac{A}{A_0} = \frac{N}{N_0} = \frac{I}{I_0} = e^{-\lambda t}; \quad (5)$$

Период полураспада $T_{1/2}$ связан с постоянной распада λ следующим образом:

$$\lambda = \ln 2 / T_{1/2}. \quad (6)$$

Можно преобразовать зависимости (5), введя иной способ измерения времени — в относительных единицах: $n = t/T_{1/2}$, т. е. не в секундах, часах и т. д., а в числах периодов полураспада, что является безразмерным аргументом.

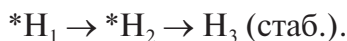
Тогда

$$\frac{A}{A_0} = \frac{N}{N_0} = \frac{I}{I_0} = 2^{-n}. \quad (7)$$

Последовательный радиоактивный распад. Два генетически связанных радионуклида

Далеко не всегда продукт радиоактивного распада устойчив (стабилен). Новый образовавшийся нуклид может оказаться также радиоактивным. В общем случае последовательные радиоактивные превращения могут составить целый ряд — цепочку. Говорят, что радионуклиды в таком семействе «генетически связаны» и при этом используют термины «материнский радионуклид» и «дочерний радионуклид». Такое семейство всегда завершается стабильным нуклидом.

Если оба нуклида, N_1 и N_2 , радиоактивны (будем обозначать это обстоятельство значком*, то последовательный радиоактивный распад представим так:



Рассмотрим так называемую генетическую пару. Индексы 1 и 2 относятся к материнскому и дочернему нуклидам соответственно: N_{01} , N_{02} , $N_1 = N_1(t)$, $N_2 = N_2(t)$, λ_1 , λ_2 .

Имеем физически ясное положение: $(\pm)dN_2/dt = \lambda_1 N_1 - \lambda_2 N_2$. Прирост числа атомов дочернего радионуклида в единицу времени равен разности скоростей актов распада материнского и дочернего радионуклидов.

Для удобства (простоты) принято рассматривать случай, когда в начальный момент времени существует только один «чистый» материнский радионуклид: при $t = 0$, $N_{02} = 0$.

В итоге получаем две формулы:

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_{01} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}), \quad (8.1)$$

$$A_2 = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} A_{01} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}). \quad (8.2)$$

В общем случае число ядер N_2 считаем по формуле

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_{01} (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + N_{02} e^{-\lambda_2 t}, \quad (9)$$

где N_{02} — значение N_2 при $t = 0$. Первая часть уравнения отражает накопление и распад дочернего радионуклида 2 из родительского радионуклида 1, а вторая часть указывает на то, что дочерний радионуклид изначально присутствует и вносит свой вклад в количество ядер N_2 .

Радиоактивное равновесие

Интуитивно можно ожидать, что в результате распада материнского и накопления дочернего радионуклида наступит такое соотношение активностей материнского и дочернего радионуклидов, что комбинация величин A_1 и A_2 перестанет зависеть от времени. Для этого рассмотрим отношение активностей A_2/A_1 — простейшую безразмерную функцию. Преобразуя выражения для A_1 и A_2 , получим

$$\frac{A_2}{A_1} = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} (1 - e^{-(\lambda_2 - \lambda_1)t}). \quad (10)$$

Очевидно, что с течением времени ($t \rightarrow \infty$) экспонента $e^{-(\lambda_2 - \lambda_1)t}$ быстро убывает и, начиная с некоторого момента времени $t = t_p$ можно ею в сравнении с единицей пренебречь (здесь и далее t_p — время наступления состояния радиоактивного равновесия):

$$(1 - e^{-(\lambda_2 - \lambda_1)t}) = 1 - \Delta \approx 1.$$

Вопрос о том, какое значение величины Δ (обозначение экспоненты) можно считать достаточно малым в сравнении с единицей, решается практикой использования результата. Итак, принимаем $1 - \Delta \approx 1$, что приводит к следующим равенствам, выражающим независимость от времени, $\text{inv}(t)$:

$$\frac{A_2}{A_1} = \frac{\lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} = \text{inv}(t); \quad \frac{N_2}{N_1} = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} = \text{inv}(t). \quad (11)$$

Данное состояние системы (11) наступает вскоре после прохождения дочерней активности через максимум (в точке максимума $A_2 = A_1$,

$t_p \approx t_{\max}(N_2, A_2) = t_{\text{пер}}(A_1, A_2)$ и называется подвижным радиоактивным равновесием.

Для генетической пары радионуклидов (при $\lambda_2 > \lambda_1$ ($T_{1/2,2} < T_{1/2,1}$)) до достижения состояния подвижного равновесия изменение A_2 определяется обоими параметрами (λ_1 и λ_2), а после достижения подвижного равновесия значение A_2 определяется только одним параметром λ_1 . В равновесии отношение активностей A_2/A_1 всегда будет принимать значение больше 1 в соответствии с выражением $\lambda_2/(\lambda_2 - \lambda_1)$. Соответствующая кинетика распада проиллюстрирована на рис. 3 на примере подвижного равновесия для гипотетической генетически связанной пары радионуклидов с периодами полураспада $T_{1/2} = 66$ ч и $T_{1/2} = 6$ ч. Соотношение между периодами полураспада равно 11 ($A_2/A_1 = 1,1$).

Рис. 4 иллюстрирует динамику распада родительского радионуклида с течением времени и рост активности дочернего нуклида в генераторе в результате многократных его отделений от материнского.

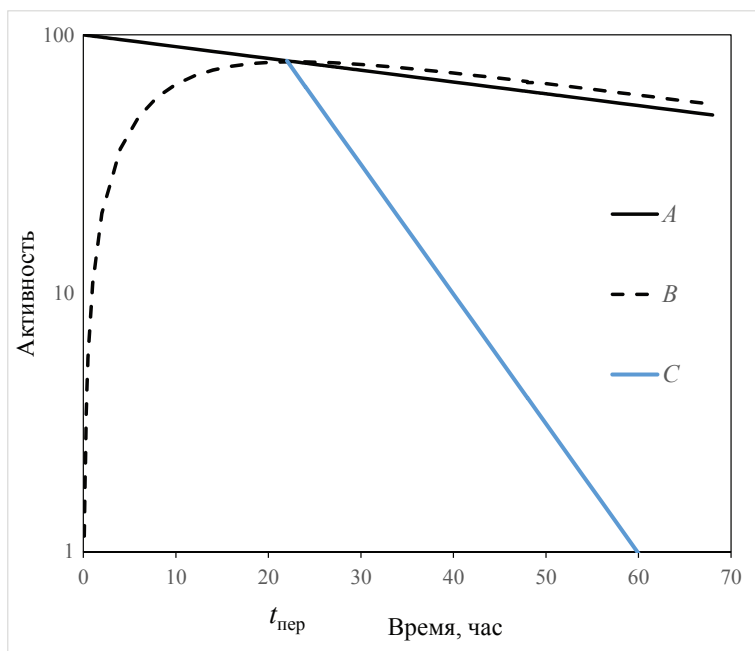


Рис. 3. Эволюция активности в генетической паре:

A — активность родительского нуклида $T_{1/2} = 66$ ч; B — накопление активности дочернего радионуклида $T_{1/2} = 6$ ч в чистой фракции родительского нуклида;

C — распад дочернего нуклида $T_{1/2} = 6$ ч, выделенного из фракции с максимальной сгенерированной активностью родительского нуклида

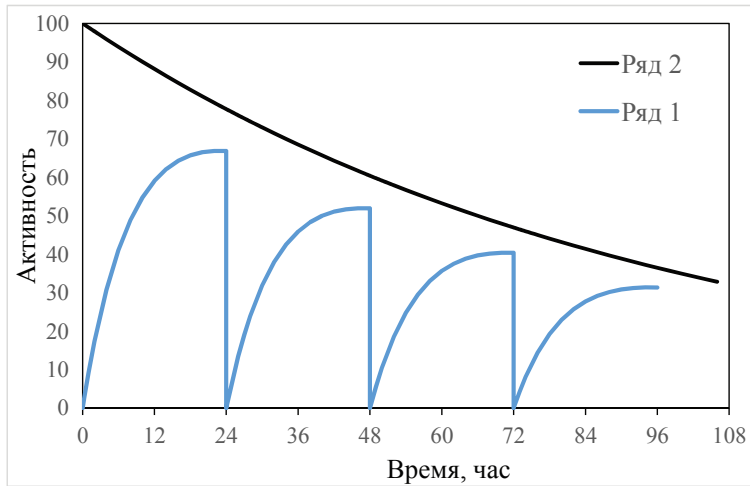


Рис. 4. Изображение роста активности дочернего радионуклида (A_2) и распада родительского радионуклида (A_1) в процессе ежесуточного четырехкратного разделения генетической пары $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($t_p = 22,4$ ч)

Эволюция радионуклидов различается в зависимости от периодов полураспада материнского и дочернего радионуклидов. В зависимости от периода полураспада материнского и соотношения периодов полураспада материнского и дочернего возникают три основных случая:

Родительский радионуклид более долгоживущий, но не более чем в 100 раз, чем дочерний радионуклид, т. е. $T_{1/2,2} < T_{1/2,1} < 100 T_{1/2,2}$, этот случай мы уже рассмотрели и называем подвижным равновесием. Это наиболее общий случай для описания эволюции генетически связанной пары, которая укладывается в рассматриваемый нами промежуток времени.

1. Другая форма радиоактивного равновесия в эволюции активности генетической пары наблюдается в тех случаях, когда материнский радионуклид обладает очень большим периодом полураспада в геохронологическом масштабе времени, в то время как период полураспада дочернего радионуклида во много раз меньше период полураспада материнского радионуклида ($T_{1/2,1} \gg T_{1/2,2}$, т. е. $\lambda_1 \ll \lambda_2$) — это случай векового равновесия, т. е. в выбранном масштабе времени можно принять: $A_1 \approx A_2 \approx \text{inv}(t)$.

2. Если родительский радионуклид более короткоживущий, чем дочерний ($T_{1/2,1} < T_{1/2,2}$, т. е. $\lambda_1 > \lambda_2$), то радиоактивное равновесие отсутствует.

3. Для векового равновесия соотношения (8) существенно упростятся и примут следующий вид:

$$A_1 = A_2 \approx \text{inv}(t); N_2 \lambda_2 = N_1 \lambda_1 \approx \text{inv}(t). \quad (12)$$

В этом случае, в отличие от (10), величинами, независимыми от времени, являются сами активности генетической пары, а не только их отношение.

Из упрощенного выражения (10) получим

$$\frac{A_2}{A_1} = 1 - e^{-\lambda_2 t} = 1 - 2^{-n_2}, \quad (13)$$

из условия векового равновесия $A_1 = A_2 = \text{inv}(t)$ непосредственно следует, что $\Delta = 2^{-n_2} \ll 1$, где $n_2 = t/T_{1/2,2}$ — безразмерный аргумент, число протекших периодов полураспада дочернего радионуклида. График эволюции генетической пары в этом случае приведен на рис. 5, откуда видно, что процесс достижения векового равновесия является асимптотическим и вопрос о времени установления этого состояния, как и в предыдущем случае, решается на основании практических соображений. Так, уже при $n_2 = 4$ $\Delta = 1/16$, что составляет 6,25 % «недостижения» равновесия. Для $n_2 = 6$ и $n_2 = 10$ эта «невязка» (которую можно считать погрешностью вычисления) равна соответственно 1,56 и 0,098 %.

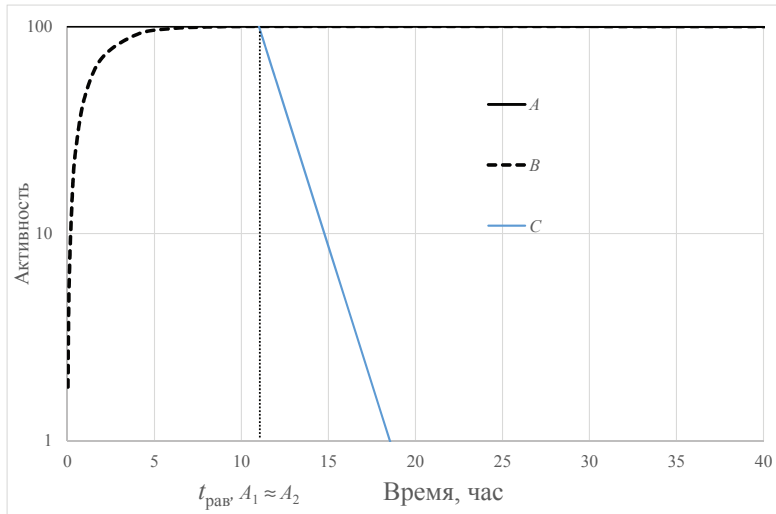


Рис. 5. Кинетика векового равновесия в генераторной системе $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$:

A — активность родительского нуклида; B — накопление активности дочернего радионуклида в чистой фракции материнского; C — распад дочернего радионуклида в отделенной от материнского фракции

В связи с этим можно считать, что после истечения десяти периодов полураспада дочернего радионуклида с точностью, устраивающей большинство радиоаналитических расчетов, генетическая пара, отвечающая условиям $\lambda_2 \gg \lambda_1$ и $A_1 \approx \text{inv}(t)$, будет находиться в состоянии векового радиоактивного равновесия. Во многих случаях вполне приемлемым является условие $n_2 = 6$.

*Последовательный радиоактивный распад.
Радиоактивное "семейство" с произвольным числом членов.
Формула Бейтмана*

Последовательные радиоактивные превращения нередко образуют более длинные «цепочки». Рассмотрим эволюцию радионуклидов в цепочке в общем виде, положив, что она состоит из n членов. По аналогии для третьего («внучатого») члена цепочки получим $\pm dN_3/dt = \lambda_2 N_2 - \lambda_3 N_3$ и т. д.

Г. Бейтман в 1910 г. получил математические выражения, которые использовались для описания распада и накопления в радиоактивных рядах актиния, урана и тория вплоть до открытия самопроизвольного деления и других новых радиоактивных рядов, обнаруженных в 1940-х гг.

Решение получено в предположении, что в момент времени, выбранный начальным ($t = 0$), существует только материнский (головной, первый, родоначальник семейства) радионуклид: $N_{01} \neq 0$; $N_{02} = N_{03} = \dots = N_{0n} = 0$.

В этом случае выражение для N_3 имеет следующий вид:

$$N_3 = N_{01} \lambda_1 \lambda_2 \left[\frac{e^{-\lambda_1 t}}{(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_1)} + \frac{e^{-\lambda_2 t}}{(\lambda_1 - \lambda_2)(\lambda_3 - \lambda_2)} + \frac{e^{-\lambda_3 t}}{(\lambda_1 - \lambda_3)(\lambda_2 - \lambda_3)} \right]. \quad (14)$$

В предельно обобщенном виде это решение можно представить следующим образом:

$$N_q = N_{01} \prod_{j=1}^{q-1} \lambda_j \sum_{i=1}^q \frac{e^{-\lambda_i t}}{\prod_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^q (\lambda_j - \lambda_i)} \quad (15.1)$$

$$A_q = A_{01} \prod_{j=2}^q \lambda_j \sum_{i=1}^q \frac{e^{-\lambda_i t}}{\prod_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^q (\lambda_j - \lambda_i)} \quad (15.2)$$

3.2. Классификация радионуклидных генераторов

Существует большое количество параметров для классификации радионуклидных генераторов, например по методу химического разделения и особенностям, присущим этому методу:

1. *Хроматографические генераторы.* Радионуклид с высокой удельной активностью (малой массой) сорбционным способом вводят в начало хроматографической колонки, при этом он селективно поглощается и надежно удерживается сорбентом. Самый распространенный пример — генератор Tc-99m, где Mo-99 производится из продуктов деления урана.

2. *Генераторы на основе твердой матрицы — гелевые генераторы.* Рассмотрим на примере молибдена, производимого по реакции (n, γ). Из облученного молибдена получают химическое соединение молибдат циркония, который загружают в колонку генератора. Такой генератор позволяет иметь в колонке значительное количество молибдена. В процессе производства генераторов данного типа не происходит накопления нежелательных побочных продуктов облучения, что облегчает задачу выделения целевого радионуклида.

3. *Экстракционные генераторы.* В них используется жидкостная экстракция, позволяющая перерабатывать большие количества материалов и достигать значительных степеней очистки. Однако использование органических экстрагентов и сложность оборудования, длительность и трудоемкость этого процесса, а также высокая радиационная нагрузка на персонал уменьшает привлекательность данного метода.

Каждому типу генераторов присущи свои характерные достоинства и недостатки, поэтому выпускаются генераторы всех вышеперечисленных типов. Наибольшее применение в промышленности получили хроматографические генераторы, а также в качестве альтернативы другим типам генераторов в настоящее время широко исследуются экстракционные и гелевые генераторы.

Как правило, в результате распада радионуклида образуется более долгоживущий или стабильный дочерний нуклид. В этом отношении радионуклидные генераторы, в которых дочерний нуклид имеет период полураспада более короткий, чем у материнского нуклида, являются своего рода исключением из общих свойств радиоактивного

распада. Для анализа эволюции генетической пары в условиях клинического применения обязательен учет закономерностей радиоактивного равновесия (подвижное и вековое равновесие).

Существует еще одно полезное свойство «медицинского» радионуклидного генератора: дочерний радионуклид образуется в форме без носителя. Таким образом, он идеально соответствует критериям применения метода радиоактивных индикаторов, которые влекут за собой применение меченых соединений в пренебрежимо малых концентрациях, совершенно не вступающих в фармакологическое взаимодействие с органами человека.

Кроме того, генераторные радионуклиды, предназначенные для медицинского применения, должны соответствовать строгим нормативным требованиям контроля качества. Производство материнского радионуклида, технологии его выделения из материала мишени, химические и технологические мероприятия выделения из генератора дочернего радионуклида — факторы, которые в конечном итоге определяют эффективную работу радионуклидных генераторов. Влияние этих факторов обсудим ниже.

1. *Производство материнского изотопа для создания генератора.* Сюда входит способ получения родительского нуклида, т. е. производство его на реакторе, ускорителе или в результате цепочек радиоактивного распада как «естественно» встречающихся радионуклидов, так и искусственных изотопов. Анализ характеристик ядерных реакций получения материнского радионуклида — обязательное условие определения оптимальных параметров производства. Необходимо учесть толщину мишени, график облучения и поток частиц (стоимость облучения), затраты на материалы для изготовления мишеней и возможность использования обогащенного материала для мишеней.

2. *Выбор метода выделения целевого радионуклида из мишени:* определение наиболее подходящей физической и химической формы материала мишени и методов выделения и очистки (ионный обмен, экстракция, дистилляция, осаждение и т. д.) для обеспечения высоких химических выходов целевого нуклида с требуемой радионуклидной чистотой.

3. *Технология выделения из генератора дочернего радионуклида:* разработка оптимального метода разделения (чаще всего ионный обмен или экстракция; ионообменная хроматография практически исключается), который обеспечивает постоянный высокий выход дочернего

нуклида в минимальном объеме при максимальной радионуклидной и радиохимической чистоте (т. е. самый низкий проскок родительского нуклида).

4. *Простота применения генератора в медицинском учреждении*: простые и доступные операции приготовления РФП, высокая радиационная устойчивость (отсутствие радиолиза), простое обеспечение требуемой радиационной безопасности, возможность получения генераторов в любое удобное время (коммерческая логистика).

Значительное число пар радионуклидов, пригодных для использования в генераторе, исследовалось в течение последнего десятилетия, большинство из них представлено в табл. 4. В этой таблице указывается основной метод производства родительского радионуклида (ускоритель, реактор или же цепочка распада). Кроме того, указаны области применения генератора в медицинской практике: PET — позитронно-эмиссионная томография, SPECT — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, назначение для отдельных генераторов: FPRNA — первоочередная радионуклидная ангиография (ангиокардиография — это метод исследования сосудов сердца и его полостей путем введения в них рентгеноконтрастного вещества и выполнения серии снимков), RPC — радиофармацевтическая химия, ERT — радиотерапия. Виды распадов: α -распад, β^- -распад (испускание ядром электрона), β^+ -распад (испускание позитрона), ИП — изомерный переход (испускание γ -кванта), ЭЗ — электронный захват (испускание оже-электронов — Ae).

Таблица 4

Радионуклидные генераторы, применяемые в естественно-научной сфере

Генераторная система	Родительский нуклид			Дочерний нуклид		
	$T_{1/2}$	Основной способ производства	Тип распада	$T_{1/2}$	Тип излучения	Применение
$^{42}\text{Ar}/^{42}\text{K}$	39,2 года	Реактор	β^-	12,36 ч	β^-	Химия
$^{47}\text{Ca}/^{47}\text{Sc}$	4,536 сут	Реактор	β^-	3,341 сут	γ, β^-	ERT
$^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$	60,3 г.	Ускоритель	ЭЗ	3,927 ч	β^+	PET
$^{52}\text{Fe}/^{52\text{m}}\text{Mn}$	8,28 ч	Ускоритель	β^+	21,1 мин	β^+	PET
$^{66}\text{Ni}/^{66}\text{Cu}$	2,28 сут	Реактор	β^-	5,10 мин	γ, β^-	In vivo, ERT
$^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$	9,26 ч	Ускоритель	ЭЗ	9,74 мин	β^+	PET
$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	270,8 сут	Ускоритель	β^+	1,135 ч	β^+	PET
$^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$	8,4 сут	Ускоритель	β^+	1,083 сут	β^+	PET

Продолжение табл. 4

Генераторная система	Родительский нуклид			Дочерний нуклид		
	$T_{1/2}$	Основной способ производства	Тип распада	$T_{1/2}$	Тип излучения	Применение
$^{77}\text{Br}/^{77\text{m}}\text{Se}$	2,377 сут	Ускоритель	ЭЗ	17,4 с	γ	FPRNA
$^{80\text{m}}\text{Br}/^{80}\text{Br}$	4,42 ч	Реактор	ИП	17,68 мин	γ	Химия
$^{81}\text{Rb}/^{81\text{m}}\text{Kr}$	4,58 ч	Ускоритель	ЭЗ	13 с	γ	SPECT
$^{83}\text{Rb}/^{83\text{m}}\text{Kr}$	86,2 сут	Ускоритель	ЭЗ	1,86 ч	γ	Химия/ RPC
$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$	25,6 сут	Ускоритель	ЭЗ	1,273 мин	β^+	PET
$^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$	28,5 г.	Реактор, f	β^-	2,671 сут	β^-	ERT
$^{87}\text{Y}/^{87\text{m}}\text{Sr}$	3,35 сут	Ускоритель	ЭЗ	2,80 ч	γ	Химия
$^{89}\text{Zr}/^{89\text{m}}\text{Y}$	3,268 сут	Ускоритель	ЭЗ	16,1 с	γ	Химия
$^{97}\text{Zr}/^{97}\text{Nb}$	16,90 ч	Ускоритель	β^-	1,20 ч	γ, β^-	Химия
$^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$	2,7477 сут	Реактор, f	β^-	6,006 ч	γ	SPECT
$^{103}\text{Ru}/^{103\text{m}}\text{Rh}$	39,25 ч	Реактор, f	β^-	56,12 мин	γ, Ae	ERT
$^{103}\text{Pd}/^{103\text{m}}\text{Rh}$	16,97 сут	Реактор, ускоритель	ЭЗ	56,12 мин	γ, Ae	Химия
$^{112}\text{Pd}/^{112}\text{Ag}$	21,04 ч	Реактор, f	β^-	3,14 ч	γ, β^-	In vivo, ERT
$^{109}\text{Cd}/^{109\text{m}}\text{Ag}$	1,267 г.	Ускоритель	ЭЗ	39,6 с	γ	FPRNA
$^{115}\text{Cd}/^{115\text{m}}\text{In}$	2,228 сут	Реактор	β^-	4,486 ч	γ, β^-	Химия/ RPC
$^{110}\text{Sn}/^{110\text{m}}\text{In}$	4,1 ч	Ускоритель	ЭЗ	1,15 ч	β^+	PET
$^{113}\text{Sn}/^{113\text{m}}\text{In}$	115,1 сут	Реактор	ЭЗ	1,658 ч	g	Химия/ RPC
$^{118}\text{Te}/^{118}\text{Sb}$	6,00 сут	Ускоритель	ЭЗ	3,6 мин	β^+	PET
$^{132}\text{Te}/^{132}\text{I}$	3,26 сут	Реактор, f	β^-	2,284 ч	γ, β^-	Терапия
$^{122}\text{Xe}/^{122}\text{I}$	20,1 ч	Ускоритель	ЭЗ	3,6 мин	β^+	PET
$^{137}\text{Cs}/^{137\text{m}}\text{Ba}$	30 лет	Реактор, f	β^-	2,522 мин	γ	In vivo, диагностика
$^{128}\text{Ba}/^{128}\text{Cs}$	2,43 сут	Ускоритель	ЭЗ	3,62 мин	β^+	PET
$^{140}\text{Ba}/^{140}\text{La}$	12,75 сут	Ускоритель	β^-	1,678 сут	γ, β^-	Химия/ RPC
$^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$	3,16 сут	Ускоритель	ЭЗ	6,4 мин	β^+	PET
$^{144}\text{Ce}/^{144}\text{Pr}$	284,9 сут	Реактор, f	β^-	17,3 мин	γ	Химия/ RPC
$^{140}\text{Nd}/^{140}\text{Pr}$	3,37 сут	Ускоритель	ЭЗ	3,39 мин	β^+, Ae	PET
$^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$	3,400 сут	Реактор	β^-	1,117 сут	β^-	ERT

Окончание табл. 4

Генераторная система	Родительский нуклид			Дочерний нуклид		
	$T_{1/2}$	Основной способ производства	Тип распада	$T_{1/2}$	Тип излучения	Применение
$^{166}\text{Yb}/^{166}\text{Tm}$	2,362 сут	Ускоритель	ЭЗ	17,70 ч	γ	Химия/ RPC
$^{167}\text{Tm}/^{167\text{m}}\text{Er}$	9,24 сут	Ускоритель	ЭЗ	2,28 с	γ	Химия/ RPC
$^{172}\text{Hf}/^{172}\text{Lu}$	1,87 г.	Ускоритель	ЭЗ	6,70 сут	γ	Химия/ RPC
$^{178}\text{W}/^{178\text{m}}\text{Ta}$	21,5 сут	Ускоритель	ЭЗ	9,31 мин	γ	FPRNA
$^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$	69,4 сут	Реактор	β^-	16,98 ч	β^-	ERT
$^{191}\text{Os}/^{191\text{m}}\text{Ir}$	15,4 сут	Реактор	β^-	4,94 с	γ	FPRNA
$^{194}\text{Os}/^{194}\text{Ir}$	6 лет	Реактор	β^-	19,15 с	γ, β^-	FPRNA
$^{195\text{m}}\text{Hg}/^{195\text{m}}\text{Au}$	1,73 сут	Ускоритель	ЭЗ	30,5 с	γ	FPRNA
$^{197\text{m}}\text{Hg}/^{197\text{m}}\text{Au}$	2,67 сут	Ускоритель	ЭЗ	7,8 с	γ	FPRNA
$^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$	10,64 ч	Последовательный распад	β^-	1,009 ч	β^-, α	ERT
$^{213}\text{Bi}/^{209}\text{Pb}$	45,6 мин	Последовательный распад	β^-, α	3,253 ч	β^-	ERT
$^{211}\text{Rn}/^{211}\text{At}$	14,6 ч	Ускоритель	$\alpha, \text{ЭЗ}$	7,21 ч	$\alpha, \text{ЭЗ}$	ERT
$^{226}\text{Ra}/^{222}\text{Rn}$	$1,6 \cdot 10^3$ г.	Последовательный распад	α	3,825 сут	α	ERT
$^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$	10,0 сут	Последовательный распад	α	45,6 мин	β^-, α	ERT
$^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}-/^{223}\text{Ra}$	21,77 г.	Последовательный распад	α	11,43 сут	α	ERT

Вопросы для самоконтроля

1. Сформулируйте основной закон радиоактивного распада, приведите его дифференциальную и интегральную форму. В каких случаях используется та или иная форма?

2. Начертите график закона радиоактивного распада в координатах активности ($A = 1$) и числа периодов полураспада (n).
3. Какие радионуклиды называют генетически связанными?
4. Назовите условия достижения радиоактивного равновесия.
5. Дайте определение подвижного радиоактивного равновесия, назовите необходимые и достаточные условия его достижения, особенности подвижного равновесия, графическое изображение зависимостей в полулогарифмических координатах.
6. Дайте определение векового радиоактивного равновесия, назовите необходимые и достаточные условия его достижения.
7. Приведите пример последовательного радиоактивного распада (радиоактивное семейство, включающее несколько радионуклидов).
8. В каких случаях требуется использовать формулу Бейтмана?

4. ГЕНЕРАТОРНЫЕ ПОЗИТРОН-ИЗЛУЧАТЕЛИ

Для всех радионуклидов, генетически связанных пар, подходящих для проведения ПЭТ-диагностики (табл. 5), родительские нуклиды являются протон-избыточными, следовательно, они могут производиться только на ускорителях. Все дочерние нуклиды представляют собой позитронные излучатели, в большинстве случаев распад сопровождается выделением фотонов высоких энергий, что может потребовать более тщательного соблюдения требований радиационной безопасности при обращении с ПЭТ-сканерами.

Генераторы обычно классифицируют в соответствии с периодом полураспада дочернего нуклида. У короткоживущих дочерних изотопов периоды полураспада могут составлять лишь несколько минут. Поскольку из-за таких коротких периодов полураспада затруднительно проводить радиохимический синтез РФП, эти системы применимы исключительно для перфузионной визуализации. В этом случае дочерний изотоп должен сразу выходить из генератора в пригодной для дальнейшего использования в диагностике форме.

С другой стороны, более долгоживущие дочерние нуклиды создают потенциал для разработки широкого круга радиофармацевтических препаратов. В случае таких долгоживущих радионуклидов, как ^{44}Ti , ^{68}Ge

и ^{82}Sr , обладающих низкими поперечными сечениями, что определяет их относительно низкие скорости производства, требуются длительные сильноточные облучения. Это приводит к высокой стоимости генераторов на их основе, зато позволяет снизить затраты на использование ускорителей и увеличить число исследований на доступных ПЭТ-сканерах на время эксплуатации такого генератора, что в итоге снижает затраты на индивидуальное исследование пациентов.

Генераторные пары исследуются постоянно и технологии их радиохимического производства непрерывно улучшаются. Многие из них имеют значительный потенциал для применения в диагностической ядерной медицине с использованием ПЭТ из-за перспективных ядерных и химических характеристик как материнских, так и дочерних радионуклидов.

Таблица 5

Позитрон-излучающие генераторы, потенциально применимые для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ)

Генераторная система	Родительский нуклид	Дочерний нуклид			
	$T_{1/2}$	$T_{1/2}$	Выход позитрона, %	E_{β^+} , МэВ	Применение
$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$	25,6 сут	1,27 мин	95,0	1,41	Перфузия
$^{140}\text{Nd}/^{140}\text{Pr}$	3,37 сут	3,39 мин	51,0	0,544	Перфузия
$^{118}\text{Te}/^{118}\text{Sb}$	6,00 сут	3,6 мин	74,0	0,882	Перфузия
$^{122}\text{Xe}/^{122}\text{I}$	20,1 ч	3,6 мин	77,0	1,09	Мечение
$^{128}\text{Ba}/^{128}\text{Cs}$	2,43 сут	3,62 мин	69,0	0,869	Перфузия
$^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$	3,16 сут	6,4 мин	63,0	0,756	Перфузия
$^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$	9,26 ч	9,74 мин	97,0	1,28	Перфузия, мечение
$^{52}\text{Fe}/^{52\text{m}}\text{Mn}$	8,28 сут	21,1 мин	97,0	1,13	Перфузия
$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$	270,8 сут	1,135 ч	89,0	0,74	Перфузия, мечение
$^{110}\text{Sn}/^{110\text{m}}\text{In}$	4,1 ч	1,15 ч	62,0	0,623	Мечение
$^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$	60,3 г.	3,927 ч	94,0	0,597	Мечение
$^{72}\text{Se}/^{72}\text{As}$	8,4 сут	1,083 сут	88,0	1,02	Мечение

Наиболее востребованными в силу своих удачных физико-химических свойств могут быть следующие генераторные пары: ^{44}Ti ($T_{1/2} = 60$ лет)/ ^{44}Sc ($T_{1/2} = 3,927$ ч); ^{68}Ge ($T_{1/2} = 270,8$ сут)/ ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ мин); ^{82}Sr ($T_{1/2} = 25,6$ сут)/ ^{82}Rb ($T_{1/2} = 1,273$ мин).

4.1. Генератор ^{44}Ti ($T_{1/2} = 60$ лет) / ^{44}Sc ($T_{1/2} = 3,927$ ч)

По сравнению с химически подобной системой $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ этот генератор обеспечивает гораздо более долгоживущий дочерний нуклид, позволяющий расширить круг задач при диагностике ПЭТ/КТ. Для материнского нуклида период полураспада также значительно больше, чем для ^{68}Ge . Хотя значения периода полураспада ^{44}Ti , найденные в литературе, существенно различаются, последние значения в среднем составляют 60 ± 3 года. Наиболее простой путь получения ^{44}Ti — по реакции ^{45}Sc ($p, 2n$), при этом требуются длительные высокоточные облучения.

Генератор $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ можно изготовить на смоле Dowex-1 с вымыванием 0,1 М щавелевой кислотой в 0,2 М HCl, что обеспечит 60–70 %-й радиохимический выход ^{44}Sc в 30–50 мл элюента при начальном проскоке ^{44}Ti $10^{-3}\%$, с увеличением до 0,1 % при объеме элюента 2 л.

При использовании сорбента оксида циркония и 0,01 М HCl в качестве элюента радиохимический выход составляет 42–46 % при проскоке ^{44}Ti $5 \cdot 10^{-4}\%$.

Метод экстракции с органической фазой 1 % 1-фенил-3-метил-4-каприлпиразолона-5 с растворителем метилизобутилкетон приводит к 90 %-му (и более) извлечению Sc в 10 мл с содержанием Ti $< 10^{-6}$.

Получен генератор активностью 5 мКи ^{44}Ti (185 МБк), который был произведен по ядерной реакции Sc ($p, 2n$). Отделение микроколичеств ^{44}Ti от макроколичеств скандия представляет собой серьезную проблему, ^{44}Ti отделяли от 1,5 г скандиевой мишени в многостадийном процессе, включая ионообменную хроматографию на катионите AG 50W-x8 и анионите AG 1-x8. Установлены оптимальные условия эффективного разделения радионуклидов для смолы AG 1-x8: это смесь 0,07 М HCl и 0,005 М $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$. Генератор на 5 мКи был приготовлен на колонке ($H = 150$ мм, $D = 3$ мм, $V_0 = 0,55$ мл), изготов-

ленной из радиационно стойкого полимера РЕЕК (полиэфиркетон). Элюирование ^{44}Sc активностью 180 МБк проводили в 20 мл раствора при проскоке ^{44}Ti в 90 Бк. Эти значения соответствуют коэффициенту разделения $2 \cdot 10^6$. Для обеспечения эффективного мечения РФП необходима дополнительная переработка полученных элюатов ^{44}Sc -генератора для уменьшения их объема, концентрации HCl и обязательного удаления оксалатных анионов. Для этого ^{44}Sc , полученный из генератора $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$, сорбируют на катионообменной смоле AG 50W-x8, степень сорбции $> 98\%$. Затем очищают ^{44}Sc путем его десорбции с использованием 3 мл 0,25 М ацетата аммония ($\text{pH} = 4,0$). Обработка занимает всего 10 минут. Общий выход после обработки достигает 90 %. В дополнение к химической очистке содержание ^{44}Ti было дополнительно уменьшено на один порядок. Окончательно генератор обеспечивает 150 МБк ^{44}Sc , содержащего < 10 Бк ^{44}Ti , готового для синтеза РФП.

Радионуклид ^{44}Sc представляет интерес для молекулярной визуализации, исследования костных болезней методом позитронно-эмиссионной томографии. Из-за растущего медицинского применения трехвалентных радиоактивных металлов в диагностике и терапии генератор мог бы обеспечить интересные вариации для ПЭТ-изображений с использованием ^{44}Sc -маркированных аналогов. Например, ^{44}Sc -DOTA-ТОС был синтезирован для локализации рецептора G-белка с соматостатином (GPCR). Высококачественные изображения PET/CT были записаны уже через 18 часов после инъекции. Уникальное применение будет сосредоточено на количественном измерении кинетики поглощения, например, ^{44}Sc -DOTA-ТОС в первичных и метастатических нейроэндокринных опухолях, чтобы оценить оптимальную дозу облучения, которую пациент получит при последующем терапевтическом применении биологически и химически аналогичных соединений, например с ^{90}Y -DOTA-ТОС или ^{177}Lu -DOTA-ТОС.

4.2. Генератор ^{68}Ge ($T_{1/2} = 270,8$ сут)/ ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ мин)

Впервые возможность применения генетической пары $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ для получения радионуклида ^{68}Ga была изложена Дж. Глисоном в 1960 г. По сути это не был генератор в нашем сегодняшнем представлении:

автором была продемонстрирована возможность отделения ^{68}Ga от ^{68}Ge посредством жидкостной экстракции. Позднее, в 1961 г., М. Грином и У. Такером была описана возможность отделения ^{68}Ga от ^{68}Ge с использованием в качестве сорбента оксида алюминия, а элюирование ^{68}Ga осуществляли водным раствором этилендиаминтетрауксусной (ЭДТА) кислоты.

На основе данной технологии в 1964 г. Ю. Яно и Х. Эндже-ром был создан первый генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, пригодный для медицинского применения. Сорбцию ^{68}Ge проводили на оксиде алюминия, а десорбцию ^{68}Ga делали 0,005 М водным раствором этилендиаминтетрауксусной (ЭДТА) кислоты, т. е. в элюате имеем комплекс ^{68}Ga –ЭДТА. Выход ^{68}Ga составлял $\sim 70\%$, а примесь материнского радионуклида $^{68}\text{Ge} \sim 3 \cdot 10^{-4}\%$.

Искусственно полученный ^{68}Ge является наиболее долгоживущим радиоактивным изотопом германия, период полураспада которого составляет $T_{1/2} = 270,82$ сут. Почти не дает гамма-излучения, поэтому применяется для коррекции в позитронных эмиссионных томографах в качестве источников позитронов, превосходящих источники на основе ^{22}Na . Распадается путем захвата орбитального электрона в ^{68}Ga , а тот — путем β^+ в ^{68}Zn (табл. 6).

Таблица 6

Ядерно-физические характеристики ^{68}Ga и ^{68}Ge

Характеристика	^{68}Ge	^{68}Ga
Тип распада	ЭЗ (100 %)	β^+ (89,14 %) ЭЗ (10,86 %)
Период полураспада	270,95 сут	67,71 мин
Основные энергии гамма-и характеристического излучения, кэВ (квантовый выход, %)	КХ 9,36 (43,67)	КХ 8,73 (4,355) ± 511 (188,54) 1077,34 (3,22)
Дочерний продукт	Галлий-68	Цинк-68
Удельная активность, Ки/мг	$\sim 6,85$	$\sim 4,3 \cdot 10^4$
Энергия частиц (средняя), кэВ	—	β^+ 829,6

Германий-68 может быть получен с помощью ряда ядерных реакций с использованием заряженных частиц на ускорителях. Наиболее значимые процессы перечислены в табл. 7, классифицированы в соответствии с типом используемой частицы.

Таблица 7

Обзор наиболее важных реакций, дающих ^{68}Ge

Частица	Ядро мишени	Ядерная реакция
Протон	^{69}Ga	$(p, 2n)$
Протон	$^{\text{nat}}\text{Ga}$ ($^{69,71}\text{Ga}$)	(p, xn) , $x = 2, 4$
Протон	$^{\text{nat}}\text{Ge}$	(p, pxn)
Протон	^{75}As , $^{79,81}\text{Br}$, $^{85,87}\text{Rb}$	$(p, xn\text{ } yp)$, $y = 2, 4, 6, \dots$
Дейтерий	^{69}Ga	$(d, 3n)$
Гелий-4	^{66}Zn	$(\alpha, 3n)$
Гелий-3	$^{66,67,68}\text{Zn}$	$(^3\text{He}, xn)$, $x = 1, 2, 3$

Некоторые реакции схематически проиллюстрированы на рис. 6.

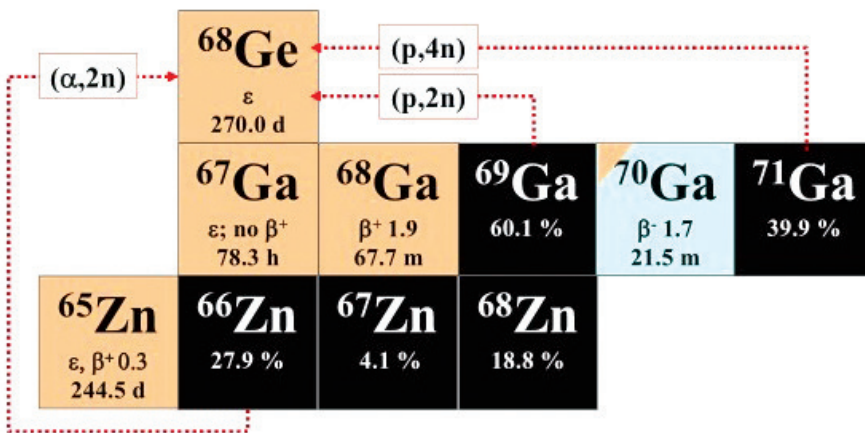


Рис. 6. Выдержка из нуклидной диаграммы Карлсруэ с указанием процессов $^{69}\text{Ga}(p, 2n)^{68}\text{Ga}$, $^{71}\text{Ga}(p, 4n)^{68}\text{Ge}$ и $^{66}\text{Zn}(\alpha, 2n)^{68}\text{Ge}$

Для оценки возможности производства ^{68}Ge рассмотрим наиболее продуктивные ядерные реакции и только с участием протонов, приводящих к образованию ^{68}Ge без носителя.

В исследованиях, проведенных МАГАТЭ, определено максимальное эффективное сечение реакции $^{69}\text{Ga}(p, 2n)^{68}\text{Ga}$, равное 602 мб при энергии 19,5 МэВ при 100 % изотопной чистоте ^{69}Ga . Аналогичные результаты для $^{\text{nat}}\text{Ga}(p, xn)^{68}\text{Ge}$, полученные по модели SPEC и процедуре Spline, приведены на рис. 7. Сравнение полных выходов по различным реакциям приведено на рис. 8.

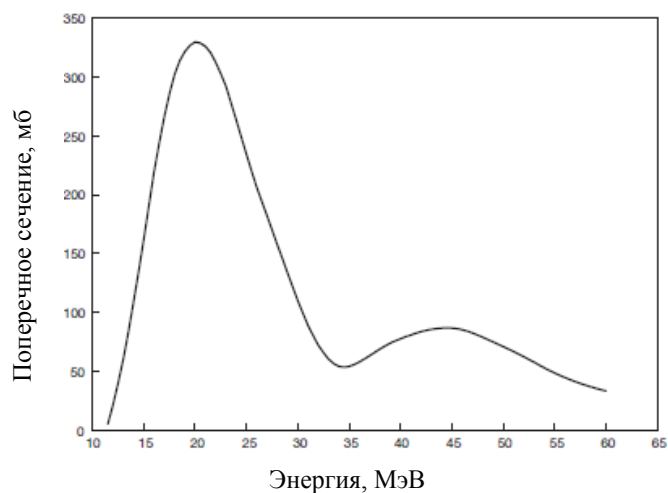


Рис. 7. Рекомендуемая МАГАТЭ функция возбуждения для реакции ${}^{\text{nat}}\text{Ge}(p, xn){}^{68}\text{Ge}$

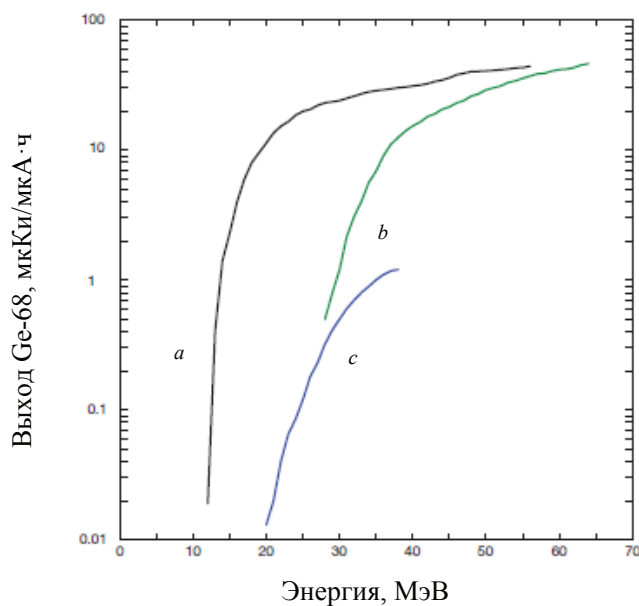


Рис. 8. Сравнение выходов РН из толстых мишеней для реакций:
 $a - \text{Ga}(p, xn){}^{68}\text{Ge}$, $b - \text{Ge}(p, pxn){}^{68}\text{Ge}$, $c - \text{Zn}(\alpha, xn){}^{68}\text{Ge}$

Ядерные реакции с протонами на Ga являются наилучшим выбором для получения ${}^{68}\text{Ge}$ без носителей. Из-за длительного периода полурас-

пада ^{68}Ge для получения достаточного количества активности (37 ГБк и более) требуются длительные периоды облучения в течение нескольких дней, недель и высокоточные ускорители с интенсивностью пучка желательно более 100 мкА. Следовательно, доступных ускорителей в мире ограниченное количество.

Параметры для различных ускорителей, известные из литературы, приведены в табл. 8. Наиболее известные производственные центры: Brookhaven National Laboratory (BNL) и Los Alamos National Laboratory (LANL), США; iThemba Laboratories (NAC), Южная Африка; ЗАО «Циклотрон», г. Обнинск, Россия. Данные предприятия сообщают о производственных мощностях 18,5–74 ГБк (0,5–2 Ки), около 68 ГБк за партию.

Таблица 8

Показатели производства ^{68}Ge на различных ускорителях

Местоположение ускорителя	Мишень	Параметры облучения				Продукт	
		E_p , МэВ	T , ч	I , мкА	$I_{\text{сум}}$, мА·ч	A , ГБк	Выход, Ки/А·ч
ЗАО «Циклотрон», Обнинск, РФ	Ga_4Ni на Cu подложке	23	120– 140	–	–	–	–
iThemba Laboratories (NAC), Йоханнесбург, ЮАР	4,0 г Ga в 5,2 г Nb	36	–	–	37	16,6	–
	4,5 г Ga_2O в Al	2–34	–	65	–	–	15,1
Brookhaven National Laboratory (BNL), Аптон, США	81 г Ga в Nb	30	640	85	45– 55	33– 51	–
Los Alamos National Laboratory (LANL), Лос-Аламос, США	4 г Ga в 5 г Nb	~60	492	125	–	70	32
Институт ядерной физики, Алматы, Казахстан	5 г Ga в Nb	30	–	40	14	12,4	–
Институт ядерных исследований, Москва, РФ	Ga	50–15	250	–	–	18,5	–
Парижский инсти- тут ядерной физики Orsay, Париж, Франция	3 мм Ga_4Ni в Ti (24 мкм)	20 (19,5)	60	45	–	–	9,2

Мишени для производства германия

В Брукхейвенской национальной лаборатории (BNL) мишени ^{nat}Ga облучают протонами 30 ± 2 МэВ на ускорителе Linac (BLIP); 81 г металла ^{nat}Ga заключено в контейнер из Nb (диаметр 6,98 см, толщина 5,08 мм). Сама мишень действует как пробка на пучке BLIP. При облучении в течение одного месяца общий выход партии составляет 33,3–51,8 ГБк (0,9–1,4 Ки). Химическая переработка начинается примерно через 2 недели, чтобы обеспечить распад короткоживущих радионуклидов, таких как ^{69}Ge и ^{67}Ga . Удельная активность ^{68}Ge составляет 58 ГБк ($1,57 \pm 0,1$ Ки) на миллиграмм. Объемная активность более 3 ГБк/мл достигалась путем приготовления и концентрирования ^{68}Ge в виде комплекса с ДТРА. Общий коэффициент разделения Ga и ^{68}Ge равен $1,1 \cdot 10^6$, что составляет 0,085 мкг Ga на милликюри ^{68}Ge . Однако эти технологии не подходят для производства радионуклидных генераторов $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Для медицинского применения германий-68 должен поставляться в хлоридной форме с удельной активностью более 2 ГБк/мл, радионуклидной чистотой не менее 99,9 %, содержание металлических примесей: не более Nb — $7 \cdot 10^{-6}$ и Cu, Pb, Co, Cr, Cd, Ni, Fe, Mn, Al — 10^{-6} .

В Национальной лаборатории Лос-Аламоса (LANL) в 2005 г. начал функционировать новый изотопный производственный комплекс (IPF). В IPF облучают систему штабелей различных мишеней с индивидуальными оптимальными энергиями протонов приблизительно 90, 65 или 40 МэВ. Около 4 г металла ^{nat}Ga внутри Nb контейнера массой 5 г облучают в течение 20 или 16 дней с интенсивностью протонного пучка 125 мкА. Производительность составляет 1,18 МБк/мкА·ч (0,032 мКи/мкА·ч); выход партии в конце бомбардировки ЕОВ (англ. «активность на время окончания данной операции») составляет около 70 или 55 ГБк. Химическая обработка начинается через две недели, германий-68 экстрагируют в CCl_4 и резэкстрагируют в воду. Долгоживущие радионуклидные примеси, такие как ^{88}Zr и ^{88}Y , удаляются с использованием колоночной хроматографии на основе оксида алюминия.

В iThemba Laboratories (NAC) мишени Ga/Ga₂O₃ облучают протонами с энергией 66 МэВ при энергии, теряемой в мишени Ga от 34 до 0 или от 34 до 2,4 МэВ. Масса Ga в мишени составляет около 5 г при толщине 4 мм. Радионуклидная чистота ^{68}Ge составляет более 99,9 %. Конечный продукт содержит менее 1 мкг Ga на 37 МБк (1 мКи) ^{68}Ge .

В ЗАО «Циклотрон» г. Обнинск, используют в качестве материала мишени сплавы Ga–Ni на Cu подложке. Облучение проводят протонами интенсивностью несколько сотен микроампер при $E_{\text{max}} = 23$ МэВ. Получаемый германий-68 обладает высокой удельной активностью (> 74 ГБк/мг (> 2 Ки/мг)) и радионуклидной чистотой 99,8 %.

Химическая и механическая конструкция мишени является важным фактором вследствие высокой тепловой мощности, подводимой и рассеиваемой в мишенях, которая достигает значений от 1–7 КВт и более. Обеспечение достаточного охлаждения обязательно для термической стабильности мишени. Таким образом, основными критериями являются соответствующие теплофизические свойства, такие как температура плавления, температура кипения, коэффициенты теплопроводности мишенных материалов и их систем охлаждения. Другие критерии — это коррозия и радиационная устойчивость. Для производства Ga по реакции (p, xn) потенциально пригодны для мишеней соединения Ga_2O_3 (температура плавления 1900°C) и сплав Ga_4Ni (температура плавления 900°C). Можно использовать смеси металлического Ga и Ga_2O_3 . Металлический Ga (температура плавления 39°C) сам по себе также используется в качестве материала мишени. В этом случае требуются соответствующие оболочки, обычно Ga заключен в Nb оболочку. Коррозионная стойкость Nb позволяет эффективно охлаждать мишень водой. Мишень Ga_4Ni целесообразно использовать при энергии протонов примерно 20 МэВ. Например, 15 г Ga_4Ni толщиной 3 мм поместить между медной подложкой и титановой фольгой. Во время облучения мишень охладить на задней стороне медного корпуса водой и на передней стороне титановой фольги потоком газа.

Оксид Ga_2O_3 может быть использован в качестве тонкого слоя между Ni и Al фольгой в качестве мишени при минимальном токе и минимально необходимой энергии протонов для соответствующей ядерной реакции. Это связано с плохой теплопроводностью мишени Ga_2O_3 и возможностью ее быстрого разрушения. Например, мишень из Ga_2O_3 в виде диска 20 мм в диаметре и толщиной 1 мм с Al оболочкой, герметизированной холодной сваркой.

Технологии выделения ^{68}Ge из мишеней

В литературе подробно описывают различные химические процедуры. Наиболее часто методы включают перегонку ^{68}Ge в виде тетрахлорида, ионообменную хроматографию и жидкостную экстракцию.

Одним из самых простых применяемых в настоящее время методов — жидкостная экстракция с использованием CCl_4 . Для систем Ga/Nb ^{68}Ge извлекается в CCl_4 после растворения мишени в 12 М H_2SO_4 (с добавлением HCl и H_2O_2). Германий-68 реэкстрагируется в 0,05 М HCl и упаривается до соответствующего объема. Для мишени Ga_4Ni используется полуавтоматическое электрохимическое растворение. После экстракции ^{68}Ge из 9,0–9,5 М HCl в CCl_4 ^{68}Ge обратно реэкстрагируется в воду.

Для выделения ^{68}Ge из галлиевой мишени также можно использовать экстракцию в CCl_4 . Для этого металлический галлий выплавляют из подложки при температуре 30 °С, растворяют в 5 М HNO_3 , затем добавляют HCl до концентрации 8–9 М и проводят экстракцию германия четыреххлористым углеродом CCl_4 . Экстракт промывают 8 М HCl , а ^{68}Ge реэкстрагируют 0,2 М соляной кислотой. Радионуклидная чистота полученного продукта превышает 99,99 %, а выход составляет 97 %.

При растворении мишени в соляной кислоте существует возможность сразу отогнать ^{68}Ge в виде тетрахлорида германия.

Возможно также провести сорбцию ^{68}Ge на хроматографической колонке с оксидом алюминия из солянокислого раствора ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) с концентрацией 0,005 М при pH = 7, получая тем самым сразу колонку для Ge/Ga-генератора.

Чистота ^{68}Ge , произведенного по реакции Ga (p, xn)

Контроль качества партий ^{68}Ge учитывает как химическую, так и радионуклидную чистоту, а также оценку удельной активности (в пределах 58–74 ГБк/мг и более).

Радионуклидные примеси могут быть разделены на короткоживущие и долгоживущие РН, получаемые в основном на материалах мишени (Ga, Ni в случае Ga_4Ni), защищающих мишень (в случае защитных оболочек из Nb) или используемых в качестве подложек (т. е. Ni или Cu в случае сплавов Ga_4Ni с подложкой из Cu). Типичными примерами долгоживущих загрязнений являются ^{88}Y ($T_{1/2} = 106,6$ сут) и ^{88}Zr ($T_{1/2} = 83,4$ сут), ^{65}Zn ($T_{1/2} = 243,6$ сут), ^{57}Co ($T_{1/2} = 271,8$ сут) и ^{58}Co ($T_{1/2} = 70,8$ сут) образуются в дополнение к короткоживущим РН, таким как ^{69}Ge ($T_{1/2} = 39$ ч) и ^{67}Ga ($T_{1/2} = 78,3$ ч). Большая часть короткоживущих РН распадается до незначительных активностей в срок

охлаждения (до двух недель) после окончания процесса (ЕОВ). Долгоживущие и остальные короткоживущие РН химически выделяются в процессах отделения ^{68}Ge от материалов мишени. Оставшиеся радионуклидные загрязнения выявляются с помощью гамма-спектрометрии на полупроводниковых детекторах. Для большинства описанных процессов $\text{Ga}(p, xn)$ полученная радионуклидная чистота составляет $^{68}\text{Ge} > 99,9\%$ или $99,8\%$ (без учета ^{71}Ge). Тем не менее значения, приведенные выше, не принимают во внимание наличие ^{71}Ge ($T_{1/2} = 11,43$ сут) в качестве сопутствующего продукта для ^{68}Ge в реакции (p, xn) на галлиевой мишени природного изотопного состава $^{69}\text{Ga} = 60,108\%$ и $^{71}\text{Ga} = 39,892\%$. Таким образом, на окончание процесса активность ^{71}Ge может быть выше, чем ^{68}Ge в 10–20 раз.

Химические соображения связаны со стратегией радиохимического разделения, применяемого для выделения ^{68}Ge из материалов мишени, а также из капсул, фольги или подложек, используемых в мишени во время облучения. В процессе химического выделения ^{68}Ge желательно избегать добавления носителя и необходимо отделить его от макроскопических количеств (несколько граммов) $^{\text{nat}}\text{Ga}$.

Содержание Ga в конечной фракции ^{68}Ge не должно превышать единиц микрограммов. Следы оставшегося Ga будут выделены во время производства и работы генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Таким образом, при первых запусках этих генераторов могут присутствовать следы $^{\text{nat}}\text{Ga}$ вместе с ^{68}Ga , сгенерированным из ^{68}Ge .

Другие химические нерадиоактивные примеси возникают из оставшихся следов мишенных компонентов (Nb, Ni или Cu). Химическое разделение уменьшает количество этих примесей до миллионных долей. Проявляются также металлические примеси, в основном за счет следов Fe. Количественная оценка металлических примесей осуществляется индуктивно связанной плазмой масс-спектрометрии (ICP-MS).

Обращение с ^{68}Ge в процессе его получения и производства генератора ^{68}Ga

Широкое использование генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ в ядерной медицине стимулировало исследования в этой области. Стандартная процедура отделения макроскопических количеств германия от многих других элементов может включать отгонку Ge^{4+} из растворов HCl.

Этот процесс может приводить к неконтролируемым потерям ^{68}Ge без носителя, что требует учета в технологии и дополнительного изучения.

Влияние начальной концентрации HCl на степень дистиляции ^{68}Ge без носителя представлено на рис. 9. Как видим, при концентрациях HCl ниже 4 М не было обнаружено активности в первых 15 мл дистилята (из начального объема 50 мл), в то время как между 4–6 М испарение резко возрастало и с увеличением концентрации HCl выше 6 М дистиляция ^{68}Ge была количественной. При концентрации 6 М LiCl или 6 М HClO_4 дистиляции ^{68}Ge не наблюдается, что указывает на механизм процесса, для образования летучих комплексов Ge^{4+} необходимо одновременное присутствие ионов H^+ и Cl^- .

При дистиляции ^{68}Ge без носителя из азеотропной HCl определили константу распределения 40 ± 4 . Степень дистиляции ^{68}Ge зависит от объема испарившегося раствора: с 2 мл улетает 83 % а с 5 мл — уже 99 %.

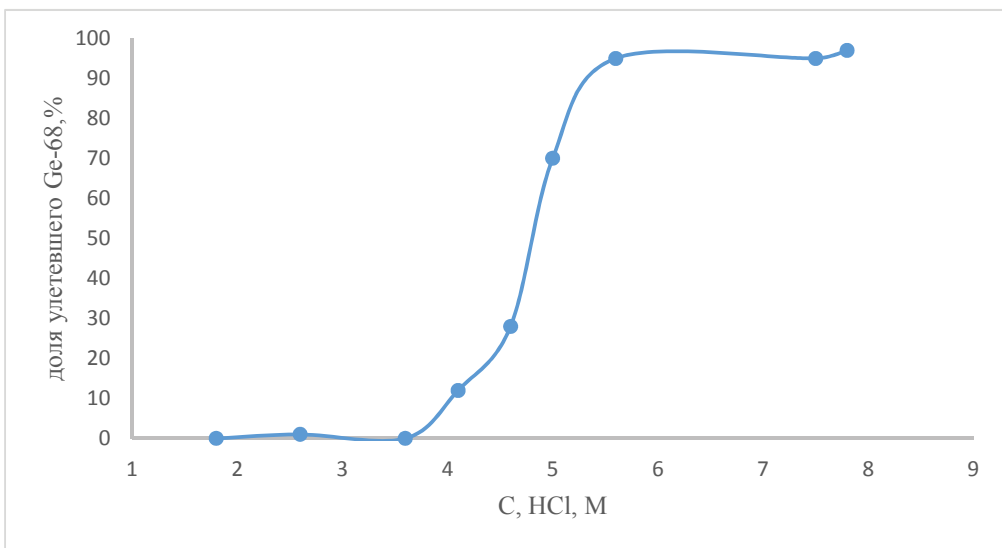


Рис. 9. Зависимость степени дистиляции безносительного ^{68}Ge от начальной концентрации HCl . Начальный объем 50 мл, объем дистилята 15 мл

В концентрированных растворах HCl не содержащий носителя ^{68}Ge улетучивается при комнатной температуре; скорость испарения из 8 М

раствора HCl составляет около 10 % в месяц. Поэтому для изучения химии германия в сильных кислых растворах ($> 6 \text{ M}$) целесообразно избегать появления хлорид-иона, и процессы концентрирования необходимо вести, например, в азотнокислой среде.

Адсорбция ^{68}Ge без носителя на стекле пирекс, кварце, тефлоне, полиэтилене, порошковом стекле и платиновой фольге незначительна во всем диапазоне pH ($< 0,1 \text{ M}$), также отсутствуют потери в результате испарения и образования радиоколлоидов в течение трех месяцев. В отсутствие хлорид-ионов растворы ^{68}Ge стабильны при концентрации HClO_4 или HNO_3 ниже 6 M. Когда концентрация любой кислоты превышает 6 M, ^{68}Ge адсорбируется стеклом пирекс. Так, в 13,5 M HNO_3 значительная часть активности ($\sim 35 \%$) теряется в течение 24 часов. Аналогичные результаты получены с концентрированной HClO_4 ($> 6 \text{ M}$), и процесс адсорбции оказывается в значительной степени необратимым.

Адсорбция германия на силикагеле происходит из всех распространенных минеральных кислот или их смесей при концентрациях $> 8 \text{ M}$ при $[\text{Ge}] < 10^{-6} \text{ M}$.

Серия экспериментов по центрифугированию показала, что ^{68}Ge образует радиоколлоиды в концентрированной азотной и хлорной кислоте. В растворе, выдержанном 4 часа, отцентрифугированная фракция германия увеличилась с 7,5 до 46 % при увеличении концентрации хлорной кислоты с 6,0 M до 9,8 M. Подобное поведение ^{68}Ge без носителей наблюдается и в растворах азотной кислоты ($> 6 \text{ M}$). Германий-68 образует радиоколлоиды в умеренно кислых растворах (0,1–5 M) при наличии сульфид-ионов. В 2,5 M HClO_4 в присутствии сульфид-иона доля центрифугированного ^{68}Ge увеличивается с 20 до 40 % при увеличении возраста раствора с 1 до 24 часов. Аналогичные результаты были получены и в экспериментах по ультрафильтрации с использованием 10 мкм фильтров Millipore.

Сорбция и соосаждение $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ неорганическими осадками

Из многочисленных возможных вариантов для осаждения германия лишь немногие используются в радиохимии. Это соосаждение с нерастворимыми в кислоте сульфидами и соосаждение с гидроксидами группы III, особенно с $\text{Fe}(\text{OH})_3$. Исследования адсорбции

онных свойств германия на неорганических ионообменниках были в основном сфокусированы на разработке медицинских генераторов $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

В этом контексте многие исследователи ограничивают свои исследования поиском подходящих неорганических сорбентов, которые хорошо сорбируют ^{68}Ge , но не дочерний ^{68}Ga . Как правило, большинство гидратированных оксидов металлов в слабокислых и кислых растворах проявляют тенденцию к большей адсорбции германия по сравнению с галлием.

Результаты экспериментов по изучению сорбции ^{68}Ge на различных гидратированных оксидах металлов, приведенные в табл. 9, показывают, что ^{68}Ge без носителя почти количественно сорбируется 100 мг Fe_2O_3 , ZrO_2 при pH 5,9 и 8,8 в течение часа. При аналогичных условиях эксперимента сорбция ^{68}Ge на Al_2O_3 составила около 94 и 96 %, тогда как на SiO_2 сорбировано только 23 и 27 %.

Таблица 9

Степень сорбции безносительного ^{68}Ge 100 мг различных оксидов

Оксид	Начальный pH = 5,9		Начальный pH = 8,8	
	pH равновесный	S, % ^{68}Ge	pH равновесный	S, % ^{68}Ge
Al_2O_3	8,1	94	8,8	96
Fe_2O_3	6,1	99	6,5	100
SnO_2	5,8	12	6,4	15
TiO_2	6,1	71	6,5	73
SiO_2	4,2	23	4,6	27
ZrO_2	4,6	99	4,8	99

Зависимость сорбции ^{68}Ge и ^{68}Ga без носителей от pH на Al_2O_3 , $\text{Al}(\text{OH})_3$ и $\text{Fe}(\text{OH})_3$ показана на рис. 10. В этом эксперименте 500 мг сухого Al_2O_3 встряхивали в течение 20 минут с 20 мл раствора ^{68}Ge или ^{68}Ga с известным pH, тогда как гидроксиды алюминия и железа получали в процессе соосаждения (5,4 мг Al и 11 мг Fe). Сорбция на заранее приготовленном осадке или образование осадка в процессе сорбции, по-видимому, не оказали никакого влияния на проведение каждого элемента. Из данных, показанных на рис. 10, видно, что отделение ^{68}Ga без носителя от Ge может быть достигнуто только на Al_2O_3 , синтезированном в кислом растворе.

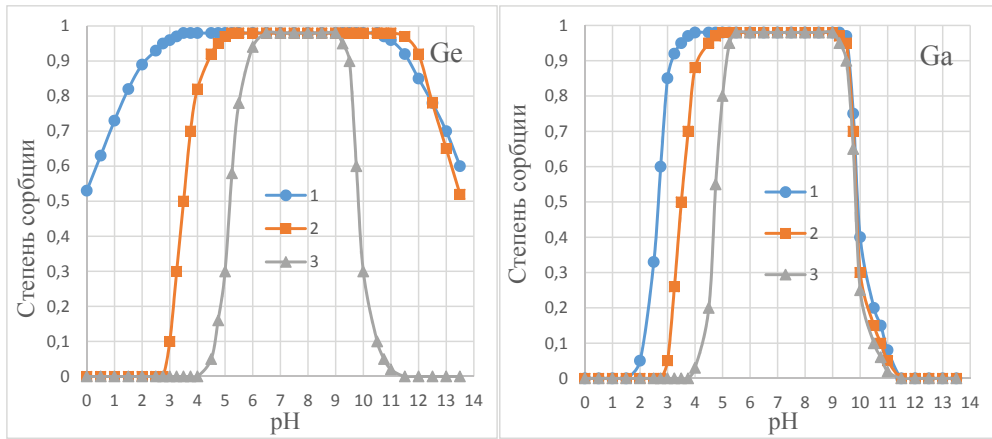


Рис. 10. Зависимость сорбции ^{68}Ge и ^{68}Ga без носителей от pH:

1 — на Al_2O_3 ; 2 — на $\text{Fe}(\text{OH})_3$; 3 — на $\text{Al}(\text{OH})_3$

Известные технические решения радионуклидного генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Генетическая пара $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ весьма благоприятна для использования в радионуклидном генераторе, схема распада приведена на рис. 11, характеристики — в табл. 6.

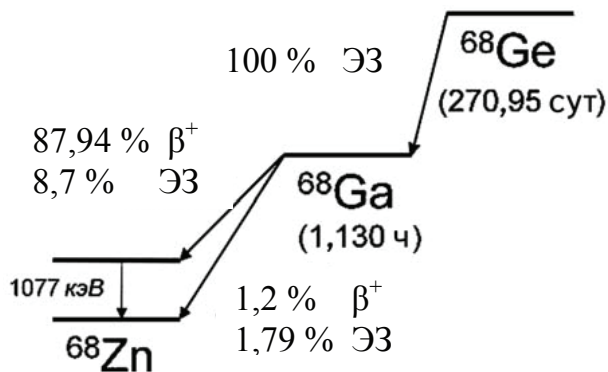


Рис. 11. Схема распада в генетической системе $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Большой период полураспада материнского нуклида может обеспечить продолжительный срок службы генератора, а соотношение периодов полураспада материнского и дочернего радионуклидов позво-

ляет элюировать ^{68}Ga несколько раз в день (уже через три часа после элюирования накопление новой порции ^{68}Ga в колонке составит более 75 % от максимального). Время достижения радиоактивного равновесия составляет ~11 часов (рис. 5).

Ранние попытки использовать жидкостную экстракцию для генератора не были достаточно убедительными. Применение ионообменных смол также не получило широкого распространения по причине невысокой радиационной стойкости и необходимости использовать комплексообразователи для десорбции, что может мешать синтезу меченых соединений.

Для применения генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ в медицинской практике необходимо получать элюат в виде иона $^{68}\text{Ga}^{3+}$ в хлоридной среде. Следовательно, генераторы $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ разрабатываются с условием исключения образования устойчивого комплекса ^{68}Ga -лиганда в элюате. В этих случаях ^{68}Ge абсорбируют на неорганических сорбентах, таких как оксид алюминия, $\text{Al}(\text{OH})_3$ и $\text{Fe}(\text{OH})_3$, SnO_2 , ZrO_2 , TiO_2 , и CeO_2 . В настоящее время в мире уже несколько компаний осуществляют коммерческий выпуск генераторов $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (табл. 10).

Оксид SnO_2 показал лучшие параметры с точки зрения проскока ^{68}Ge ($10^{-6}\cdot 10^{-5}\%$) при выходе $^{68}\text{Ga}^{3+}$ в 1 М соляной кислоте 70–80 %. В iThemba Laboratories (Южная Африка) также используют сорбенты на основе SnO_2 . Оптимальная эффективность элюирования ^{68}Ge наблюдается при 0,6 М HCl , с уменьшением при более низкой концентрации HCl . Недостатком этого генератора является высокая кислотность раствора галлия-68, что не позволяет получать из него изотонические растворы с приемлемой объемной концентрацией радионуклида.

Таблица 10

Характеристики производимых в мире генераторов $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

Параметр	Генератор ЗАО «Циклотрон» (Россия)	Генератор IGG, Eckert & Ziegler (Германия)	Генератор iThemba LABS (ЮАР)	Генератор ITG (Германия)
Сорбент	TiO_2 , модиф. ZrO_4	TiO_2	SnO_2	Силикагель, модиф. 3,4,5-тригидроксибензоатом
Элюент	0,1 М HCl	0,1 М HCl	0,6–1,0 М HCl	0,05 М HCl

Окончание табл. 10

Параметр	Генератор ЗАО «Циклотрон» (Россия)	Генератор IGG, Eckert & Ziegler (Германия)	Генератор iThemba LABS (ЮАР)	Генератор ITG (Германия)
Проскок ^{68}Ge , %	< 0,005	< 0,001	< 0,01	< 0,005
Выход ^{68}Ga , %: — начальный период; — после 200 элюирований	> 75 ~ 60	> 65 > 65	80 нет данных	80 нет данных
Объем элюата, мл	5	5–7	2–4	5
Активность ^{68}Ga во фракции 1 мл, %	80	65–70	нет данных	нет данных
Гарантированное время использования	1 год и более или 400 и более элюирований	1 год или 300 элюирований	нет данных	6 месяцев
Рекомендуемое время использования	Определяет потребитель (возможно до трех лет)	Пока проскок ^{68}Ge не превысит $5 \cdot 10^{-3}$ %	нет данных	6 месяцев

Работы по созданию генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ с приемлемым для медицины качеством велись в Институте биофизики Минздрава СССР еще с середины 1960-х гг. Позднее, в 1980-х гг., были выполнены исследования сорбции германия и галлия практически на всех сорбентах, доступных в СССР. В результате было установлено, что наиболее перспективными являются сорбенты класса «Термоксид» (производство НПФ «Термоксид», г. Заречный), а именно Термоксид-5 (позднее Термоксид-50, Т-50). В итоге был разработан генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (рис. 12). Впоследствии генератор был доработан совместно с ЗАО «Циклотрон» (г. Обнинск) и защищен патентом РФ № 2126271. Промышленный выпуск таких генераторов начат в 2000 г. ЗАО «Циклотрон».

В ЗАО «Циклотрон» в генераторе используют сорбент диоксид титана (2 г), модифицированный 4–8%-м диоксидом циркония, с размером частиц 0,2–0,4 мм. Для элюирования галлия-68 применяют рас-

твор HCl 0,09–0,12 М, при этом начальные выходы элюирования ^{68}Ga составляют около 80 % при проскоке ^{68}Ge примерно $10^{-3}\%$. Эти значения уменьшаются при продолжительной работе (например, примерно через 1 год) или с увеличением количества вымываний (например, более 200), приближаясь к значениям выхода ^{68}Ga примерно 50 % и около $10^{-2}\%$ проскока ^{68}Ge .

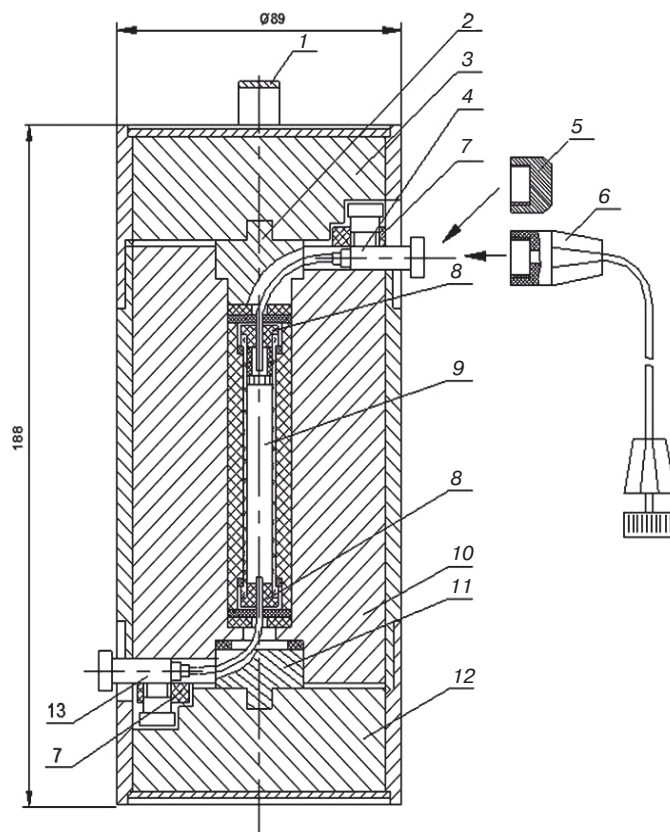


Рис. 12. Схема конструкции генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$,
производитель — ЗАО «Циклотрон» (г. Обнинск):

- 1 — ручка; 2 — верхняя защитная вставка (заглушка верхняя); 3 — верхняя крышка защитного контейнера; 4 — канюля катетера линии элюента; 5 — заглушка катетера; 6 — удлинительная линия; 7 — прижим (фиксатор) канюли катетера; 8 — перфорируемая пробка; 9 — генераторная колонка; 10 — корпус защитного контейнера; 11 — нижняя защитная вставка; 12 — нижняя крышка защитного контейнера; 13 — канюля катетера линии элюата

Влияние примесей на использование элюатов ^{68}Ga

Все используемые сегодня радионуклидные генераторы $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ практически не предназначены для прямого синтеза РФП. Их элюаты все еще содержат измеримые активности долгоживущего ^{68}Ge , значительное количество металлических примесей (Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} и Sn^{4+} , Ti^{4+}). Кроме того, довольно большой объем и относительно высокая концентрация соляной кислоты во многих случаях препятствуют прямому использованию реакций радиоактивного мечения. Например, значимые количества Zn (II) генерируются из-за распада ^{68}Ga . Для «свежего» 1,11 ГБк генератора ^{68}Ge количество стабильных атомов ^{68}Zn , генерируемых в течение 1 дня после элюирования, составляет $9 \cdot 10^{13}$ (то есть 10 нг Zn (II)) по сравнению с примерно $5 \cdot 10^{12}$ атомов ^{68}Ga (0,8 ГБк). В случае «свежего» генератора количество атомов стабильного ^{71}Ga , генерируемого из распада ^{71}Ge , может быть на порядок выше, чем стабильного ^{68}Zn . Кроме того, Ti (IV), Sn (IV) и другие примеси из материала колонки генератора и Fe (III) будут присутствовать в элюате. Все эти металлические примеси будут уменьшать выход РФП с ^{68}Ga и его удельную активность. Таким образом, универсальное применение неочищенного элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ для синтеза РФП высокого качества невозможно. Для этого требуются дополнительные процедуры обработки элюата ^{68}Ga из радионуклидного генератора. Некоторые из них рассмотрены ниже.

1. *Фракционирование.* Самый простой подход к преодолению проблемы удельной активности, низкого значения pH элюата и содержания ^{68}Ge и других химических примесей — это фракционирование начального элюата генератора. Эта концепция использует тот факт, что активность элюированного ^{68}Ga в 1–2 мл составляет около двух третей от общей активности. За время синтеза меченых соединений выход ^{68}Ga РФП за счет распада не может превышать 60–70 %. Выход продукта в данном случае, такого как ^{68}Ga -DOTATOC, составит в сумме около 50 %. Содержание ^{68}Ge и металлических примесей понижается за счет использования меньшего объема элюата, а не их химического удаления перед этапом синтеза ^{68}Ga РФП.

2. *Анионообменная хроматография.* Метод очистки и концентрирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ с использованием анионообменной смолы исторически был предложен первым. Элюат генератора конвертируют до концентрации 4–6 М HCl , при этих условиях галлий в рас-

творе находится в виде анионных хлоридных комплексов $[\text{GaCl}_4]^-$, $[\text{GaCl}_6]^{3-}$ и может быть количественно сорбирован сильноосновным анионообменником, а затем элюирован со смолы разбавленной кислотой или водой. Этот способ позволяет отделять ^{68}Ge , но не обеспечивает количественного выхода ^{68}Ga (III) с анионообменной смолы и его очистку от Zn (II) и Fe (III). Время, необходимое для обработки элюата, синтеза и очистки меченого продукта (например, ^{68}Ga -DOTA, конъюгированного пептида), уменьшает общий выход продукта. Итоговый выход — $46 \pm 5\%$ для DOTA конъюгированного октреотида, помеченного ^{68}Ga .

3. *Катионообменная хроматография.* Ключевым этапом в этой процедуре является сорбция ^{68}Ga из элюата генератора — 0,1 М HCl катионитом Dowex AG 50Wx8. После сорбции колонку промывают раствором 0,15–0,2 М HCl (80 об. % ацетона). Эта процедура позволяет удалить большую часть химических примесей (^{68}Ge , Sn (IV), Ti (IV), Zn (II) и Fe (III)), тогда как сорбированный ^{68}Ga количественно остается на смоле. Для десорбции ^{68}Ga применяют раствор 0,05 М HCl (97,6 об. % ацетона). Обработка занимает 4 минуты при эффективности выделения ^{68}Ga $97 \pm 2\%$. Метод приспособлен для автоматизации в химическом модуле, который может быть использован для синтеза РФП, помеченных ^{68}Ga .

Основным недостатком описанного метода является использование ацетона как одного из компонентов рабочих растворов. Содержание ацетона строго контролируется фармакопеей.

Наилучшим решением, свободным от всех этих недостатков, будет комбинированный катионно-анионный метод очистки и концентрирования элюата генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.

Медицинское применение элюата ^{68}Ga

В первых генераторах ^{68}Ga получали в ЭДТА-комплексе и с помощью этого же соединения проводили диагностику опухолей. В следующем применении получен агент ^{68}Ga BAT-TECH для выявления перфузии миокарда. В последнее время значительный потенциал был развит в области ПЭТ-изображения нейроэндокринных опухолей с использованием ^{68}Ga DOTA-DPhe1-Tyr3-octreotide (^{68}Ga -DOTATOC). Этот октапептид обладает высоким сродством к опухоли типа SSTR2, экспрессирующий рецептор соматостатина и конъюгированный ма-

кроцикл бифункционального хелатора DOTA связывают трехвалентный $^{68}\text{Ga}^{3+}$ с высокой термодинамической и кинетической стабильностью. Несмотря на короткий период полураспада ^{68}Ga , этот трассер позволяет проводить отличную визуализацию опухолей и мелких метастаз. Существует огромный интерес к ^{68}Ga -DOTATOC и подобному меченному агенту ^{68}Ga -DOTA-NOC для ПЭТ-визуализации нейроэндокринных опухолей. Этот диагноз наиболее надежно выявляется, если он проводится с использованием изображений ПЭТ/СТ, превосходящих любой другой подход к визуализации (рис. 13).

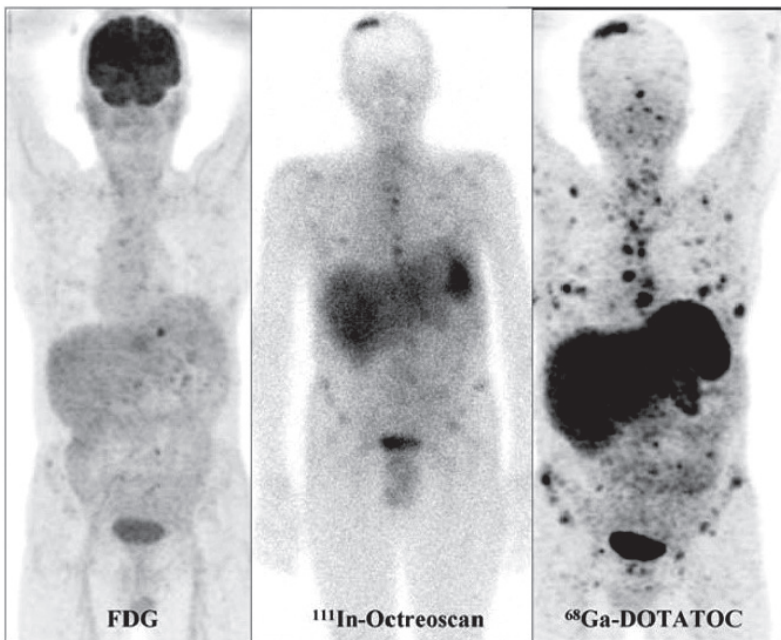


Рис. 13. ПЭТ/КТ молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей с использованием ^{68}Ga -DOTATOC (справа) по сравнению с ^{111}In -OctreoScan ОФЭКТ (в центре) и ^{18}F -ФДГ (слева)

4.3. Генератор ^{82}Sr ($T_{1/2} = 25,6$ сут)/ ^{82}Rb ($T_{1/2} = 1,273$ мин)

Стронций-82 — главный изотоп медицинского назначения, производимый на протонах средних энергий. Он используется для изготовления медицинского генератора дочернего короткоживущего ра-

дионуклида рубидия-82 (период полураспада 1,3 мин) и проведения ПЭТ-диагностики кардиологических заболеваний. В конце 1980-х ^{82}Rb стал предпочтительным индикатором для оценки сердечного кровотока, особенно в тех центрах, где нет ускорителя, который позволял бы вырабатывать $^{13}\text{NH}_3$. Этот радионуклид вводится в кровеносную систему пациента, и кровоток анализируется методом ПЭТ. Метод наиболее эффективен для диагностики перфузии миокарда и исследования пациентов с подозрением на заболевание коронарной артерии. Использование генератора рубидия-82 позволяет проводить оценку перфузии миокарда с высокой чувствительностью, кроме того, он может применяться при изучении функций головного мозга, желудочно-кишечного тракта, печени и почек. ^{82}Rb , как позитронный излучатель, был признан потенциальным ПЭТ-нуклидом из-за его аналогии с физиологическим одновалентным катионным калием, который переносится через клеточную мембрану через ионообменный путь АТФ натрий-калий.

В 1987 г. специальный выпуск «Международного журнала радиационных приложений и приборов» был посвящен производству и использованию генератора $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$. Ожидалось, что спрос на диагностику с ^{82}Rb будет расти. Так, ежемесячная стоимость приобретения генератора $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ (приблизительно 25000 \$) в дополнение к первоначальным инвестициям, необходимым для устройства элюции/инфузии, считалась непомерно высокой. Тем не менее генератор $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ в настоящее время используется примерно в 60 клиниках по всему миру, и его использование значительно возросло в период с 2006 по 2008 г. Стоимость производства ^{82}Sr относительно высока, т. к. для этого требуются ускорители с высокой энергией протонов, имеющиеся в национальных лабораториях в Канаде, Российской Федерации, Южной Африке и США.

Получение ^{82}Sr

Стронций-82 может быть получен несколькими различными реакциями (табл. 11). В конце 1970-х гг. начались исследования использования реакций $^{85}\text{Rb} (p, 4n)$ или $^{nat}\text{Rb} (p, xn)$ с природным материалом-мишенью RbCl , и данный метод остается основным методом производства. Некоторые исследователи используют мишень из Rb металла с природным содержанием. Каждый материал мишени определяет различные требования для химии процесса, практического выхода, радионуклидной чистоты и доступности.

Высокая энергия нескольких ускорительных установок, способных использовать реакции скалывания (например, Лос-Аламосская мезонная физическая установка (LAMPF), Tri-University Meson Facility (TRIUMF)), позволяет облучать очень толстые мишени в сотни грамм, что приводит к значительному производству и высокому выходу.

Таблица 11

Ядерные реакции для производства ^{82}Sr

Реакция	Материал мишени	Энергия, МэВ
$\text{Y} (p, \text{spall})$	Y_2O_3	60–240
$\text{Mo} (p, \text{spall})$	Mo металл	500–700
$\text{Rb} (p, xn)$	RbCl или Rb металл	40–90
$\text{Kr} (\alpha, pxn)$	Kr газ	20–120
$\text{Kr} (^3\text{He}, xn)$	Kr газ	20–90

На сегодняшний день наиболее тщательно исследованным и широко используемым методом получения ^{82}Sr является реакция $^{\text{nat}}\text{Rb} (p, xn)$. Несколько групп исследователей измерили функцию возбуждения с помощью хорошо известного метода тонкой мишени как на природном RbCl, так и на обогащенном $^{85}\text{RbCl}$ (рис. 14 и 15).

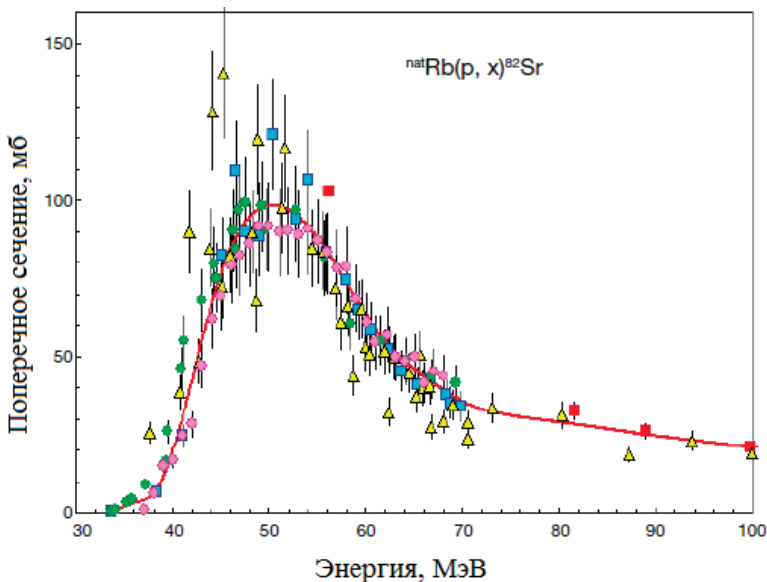


Рис. 14. Функция возбуждения для производства ^{82}Sr из природного Rb (источник: МАГАТЭ)

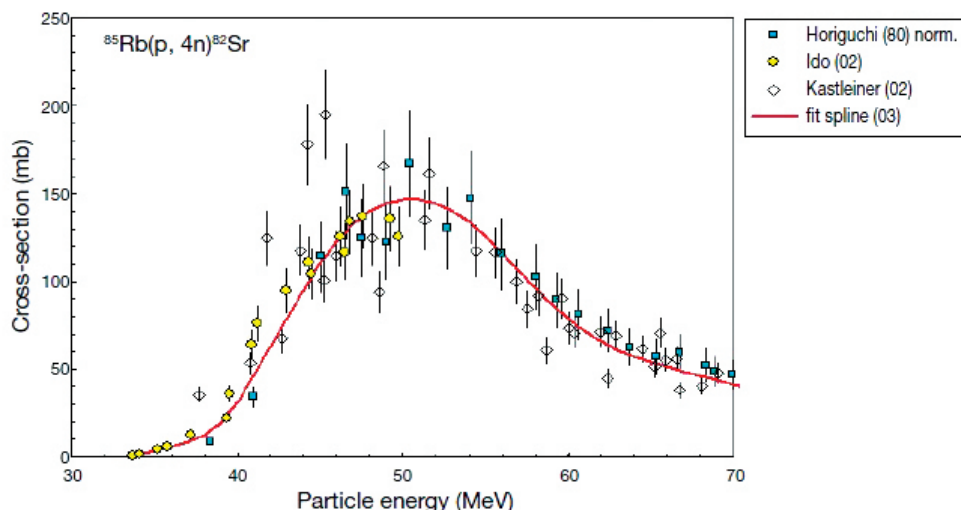


Рис. 15. Функция возбуждения для производства ^{82}Sr из обогащенного ^{85}Rb (источник: МАГАТЭ)

Сравнение экспериментальной функции возбуждения $^{nat}\text{Rb}(p, xn)^{82}\text{Sr}$ в литературе с результатами моделирования ALICE IPPE показало, что модель завышает эмпирические значения в 1,6–2,0 раза.

Сравнение методов производства разных производителей

Для производства ^{82}Sr в рамках американской программы DOE Medical Radioisotope металлический Rb или RbCl мишени облучаются на BNL и LANL, а также поставляются с производственных объектов со всего мира. В табл. 12 приведены соответствующие реакции для разных поставщиков ^{82}Sr .

Выход продукции у разных производителей трудно сравнивать из-за различных условий облучения ^{82}Sr , например тока пучка, конструкции и размеров мишени.

Материал мишени в виде RbCl легко доступен с высоким уровнем чистоты, легко растворяется в воде и может быть спрессован в гранулы с почти теоретической плотностью ($2,76 \text{ г/см}^3$) или расплавлен и отлит в соответствующую форму для облучения. Интересно, что плотность атомов Rb в RbCl выше, чем в чистом металле, поэтому присутствие

атома хлора не снижает выход по сравнению с чистым металлом. Более того, изготовление мишеней проще и безопаснее при использовании RbCl , чем при использовании Rb -металла. Рубидий может воспламеняться в присутствии воздуха или влаги, поэтому обработка в сухой инертной атмосфере необходима как при изготовлении мишени, так и при ее вскрытии. Вопрос безопасности наиболее актуален при переработке мишени после облучения. RbCl также гораздо менее агрессивен к оболочке, чем расплавленный Rb -металл. Хотя часто используется мишень из нержавеющей стали, BNL и LANL предпочитают Inconel.

Таблица 12

Условия облучения и выход продукции у основных поставщиков ^{82}Sr

Лаборатория	Мишень	Условия облучения	Выход (ЕОВ, МБк/мкА·ч)
Brookhaven National Laboratory (BNL)	RbCl	2 мишени 96–44 МэВ 14 дней облучения	10,5
Институт ядерных исследований, Москва	Rb -металл	100–40 МэВ	18,0
Los Alamos National Laboratory (LANL)	RbCl	2 мишени 97–71 МэВ	13,3
	RbCl	2 мишени 65–45 МэВ	8,2
iThemba Laboratories (NAC)	RbCl	61–44 МэВ	8,6

Химическая обработка металлической мишени из Rb требует использования безводных реагентов и инертной атмосферы. Кроме того, при выделении должно быть удалено относительно большое количество Fe , т. к. Rb является коррозионным агентом по отношению к стенкам мишени.

Хорошая теплопроводность металлического Rb (58,2 Вт/м·К) позволяет использовать очень толстые мишени (до 7 см), что приводит к значительным объемам партии. Напротив, теплопроводность RbCl низкая (7,6 Вт/м·К), поэтому охлаждение толстой мишени затруднено. Связанная с этим проблема заключается в том, что может существовать большая разница температур между внутренней поверхностью мишени и охлаждаемыми внешними поверхностями (рис. 16).

Действительно, если RbCl плавится в центре мишени от энергии, передаваемой протонным пучком, то материал вблизи охлаждаемых поверх-

ностей может оставаться твердым. Поскольку при плавлении объем RbCl увеличивается на 19 %, расплавленный материал может вытолкнуться наружу из центральной горячей области и вызвать утончение мишени в этом месте. Это может несколько снизить выход. Для минимизации таких эффектов были приложены значительные усилия при проектировании мишени.

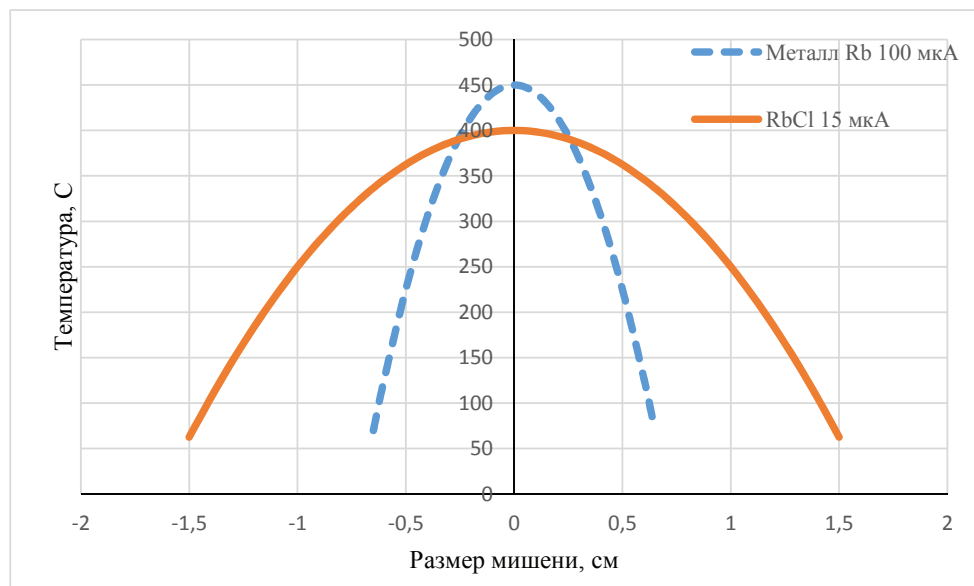


Рис. 16. Распределение температуры в мишени (при сравнимой максимальной температуре) для мишени RbCl и металлического Rb

Профиль интенсивности луча и структура импульса, если таковые имеются, также влияют на тепловое поведение мишени. Равномерный профиль интенсивности лучше всего подходит, но на практике его трудно достичь, типичный прием — вращение пучка (рис. 17).

Очень большая импульсная мощность, которую дают ускорители линейной энергии (LINAC), может быть проблемой. Однако относительно большие размеры мишеней RbCl (> 30 г) и их низкая теплопроводность означают, что тепловая постоянная времени велика, т. е. мишени не очень сильно нагреваются и охлаждаются во время импульсов и между ними, но температура колеблется примерно в среднеквадратическом диапазоне. Мишени с хорошей теплопроводностью могут испытывать очень большие колебания температуры в импульсном пучке.

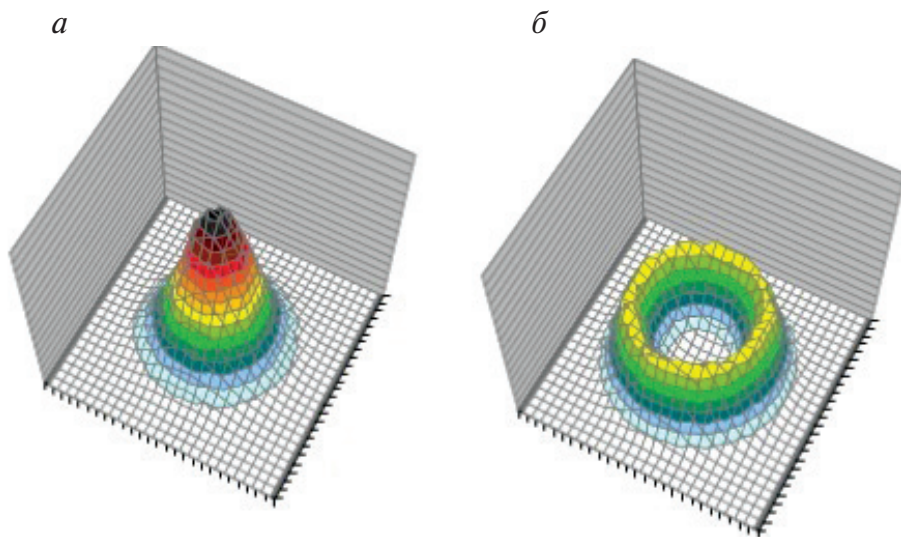


Рис. 17. Тепловыделение в мишени металлического Rb:

a — без вращения пучка; *б* — с вращением пучка (амплитуда 6,5 мм)

Химическая обработка облученных мишеней варьируется в зависимости от материала мишени, следовательно, существуют два разных химических процесса. Горячие камеры LANL и лаборатория конечной обработки мишеней в BNL регулярно нарабатывают большие количества ^{82}Sr , в основном для медицинских целей. Методы радиохимического разделения, основанные на жидкостной экстракции и ионном обмене, были специально разработаны и модифицированы для применения в горячих камерах.

Общие экспериментальные выходы, как правило, соответствуют более 80 % теоретических выходов толстых мишеней, рассчитанных на основе данных сечения реакции. Сравнение экспериментальных сечений реакций с результатами расчетов модели ALICE IPPE подтверждает, что базовая модель удовлетворительно описывает ядерные процессы. Поставки радионуклидов в объеме около 100 ГБк происходят раз в две недели.

Целью химической обработки в BNL и LANL является приготовление $^{82}\text{SrCl}_2$ с высокой удельной активностью 2,22 ГБк/мл (60 мКи/мл) в 0,1 М HCl, которая отправляется производителю генератора.

Вследствие своей чрезвычайно высокой химической реакционной способности металлический Rb (обычно в количестве 20 г на мишень)

не может быть сразу гидролизован водой. Вместо этого мишень, содержащая щелочной металл, растворяется в высшем спирте (обычно пропаноле) в атмосфере аргона с контролируемой скоростью. Полученный алкоголь рубидия, в свою очередь, разлагают путем добавления разбавленной HCl, и полученный раствор RbCl выпаривают досуха. Для удаления примесей Fe, происходящих из корпуса мишени, сухой остаток повторно растворяют в подкисленной воде и Fe^{2+} окисляют до Fe^{3+} с помощью H_2O_2 . Затем добавляют HCl (12 М) для достижения оптимальных условий сорбции Fe. Раствор пропускают через анионит AG 1-x8, где FeCl_6^{3-} сорбируется при проскоке $\text{Sr}^{2+}/\text{Rb}^+$. Остаточный исходный раствор затем смывают с колонки дополнительным количеством HCl (6 М). Объединенные элюаты выпаривают досуха, а осадок RbCl повторно растворяют в буферном растворе $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ при pH 9–10.

В случае мишеней RbCl в BNL и в LANL растворение проводят в воде. При использовании как Rb-металла, так и RbCl-мишени буферный раствор с RbCl фильтруется и затем переносится в колонку с катионитом Chelex 100 (хелатирующая), при этом имеем разделение Sr/Rb: двухвалентный $^{82}\text{Sr}^{2+}$ хелатируется и удерживается на колонке при высоком pH, в то время как Rb^+ вымывается. Колонка промывается дополнительным буферным раствором для удаления как можно большего количества Rb^+ . Затем $^{82}\text{Sr}^{2+}$ десорбируют 6 М HCl и раствор упаривают досуха. Дальнейшая очистка (т.е. от следов Rb, ^{75}Se и ^{7}Be , а также буферных твердых веществ) осуществляется с дополнительной ступенью катионного обмена. Сухой остаток, содержащий $^{82}\text{Sr}^{+2}$, растворяют в 0,1 М HCl и сорбируют на катионите (AG 50W-x8). Колонку тщательно промывают HCl (диапазон: 0,1–1 М) для удаления следов Rb. Этот этап контролируется с помощью гамма-спектрометрии. Затем стронций десорбируют 4 М HCl. Для получения конечного продукта, соответствующего фармацевтическим требованиям, раствор HCl упаривают и растворяют в 0,1 М HCl.

Стронций-85 является самым важным загрязнителем при производстве ^{82}Sr и имеет период полураспада 64,8 сут. По реакции (p, xn) в энергетическом диапазоне 50–60 МэВ на природном Rb получается примерно 40 % ^{85}Sr на окончание процесса. Соотношение ^{85}Sr и ^{82}Sr не должно превышать 1:5, если генераторы предназначены для диагностики людей.

Производство ^{82}Sr может осуществляться только на высокоточных ускорителях при средних энергиях. Институт ядерных исследований

(ИЯИ РАН РФ) в г. Троицк — единственное место в Европе и Азии, где реально осуществляется наработка стронция-82 в больших количествах. Наиболее производительный метод получения Sr — по ядерным реакциям $^{85}\text{Rb} (p, 4n) ^{82}\text{Sr}$ и $^{87}\text{Rb} (p, 6n) ^{82}\text{Sr}$ из природного рубидия облучением на пучке протонов с энергией от 100 до 40 МэВ. Ускоритель в ИЯИ РАН — один из крупнейших подобных в мире (рис. 18, 19).



Рис. 18. Участок по облучению мишеней в ИЯИ РАН

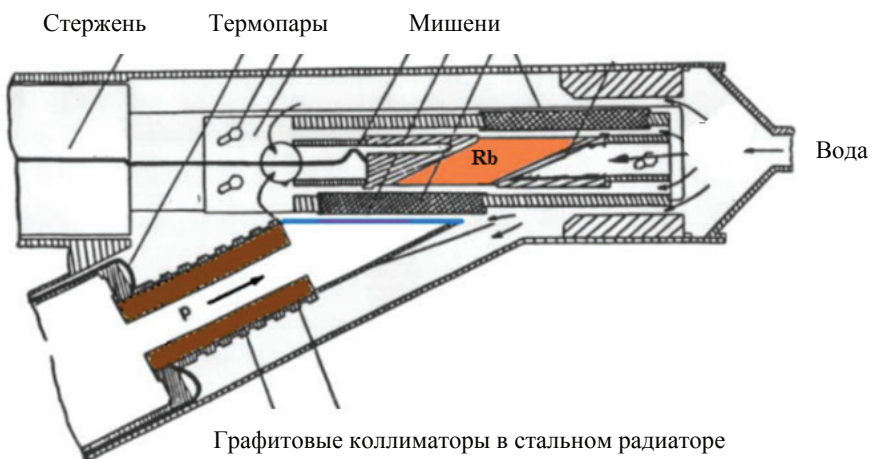


Рис. 19. Мишенное устройство на установке по облучению мишеней в ИЯИ РАН

Рассмотрим наиболее показательные технологии производства стронция-82, разработанные в ИЯИ РАН. Исторически первым способом получения стронция-82 было облучение протонами сравнительно тонких мишеней из хлорида рубидия с последующим радиохимическим выделением из него радиостронция. Недостатками такого способа являются сложность технологии выделения радиостронция, недостаточная эффективность способа, коррозионное воздействие и радиационное разложение материала мишени.

Целесообразнее использовать мишени из металлического рубидия, которые гораздо более производительны и, благодаря некоторым особенностям, безопасны. При облучении металлического Rb достигается выход до 0,57 мКи/(мкА·ч). Мишени из металлического Rb предпочтительнее также применяемых мишеней из RbCl: содержание материала и теплопроводность выше, при радиационном разрушении не выделяется активный хлор, разрушающий оболочку мишени.

Однако радиохимическое выделение ^{82}Sr из металлического Rb более сложное. Выделение Sr включает растворение Rb в спирте, перевод его в хлорид, отгонку спирта, отделение Sr от Rb на катионите. Этот метод выделения ^{82}Sr из металлического Rb длительный, трудоемкий и опасный, в особенности при переработке массивных металлических мишеней (более 50 г). Отклонения от методики легко приводят к воспламенению рубидия, спирта, водорода или алкоголята рубидия. Кроме того, методика сопровождается существенными потерями Sr, в частности за счет распада в течение переработки. В процессе проведения многоступенчатой радиохимической переработки мишени (мокрая радиохимия) здесь образуется большое количество жидких радиоактивных отходов, содержащих в основном изотопы $^{83,84,86}\text{Rb}$, активность которых в несколько раз выше активности основного продукта.

Перспективным направлением повышения эффективности получения радиостронция и упрощения технологии его выделения является использование металлической рубидиевой мишени и сорбционных методов выделения радиостронция непосредственно из жидкого рубидия.

Мишени из металлического рубидия, помещенные в герметичные контейнеры из нержавеющей стали, облучались на линейном ускорителе на пучке с энергией протонов 100–150 МэВ при токах пучка до 100 мкА (рис. 20).

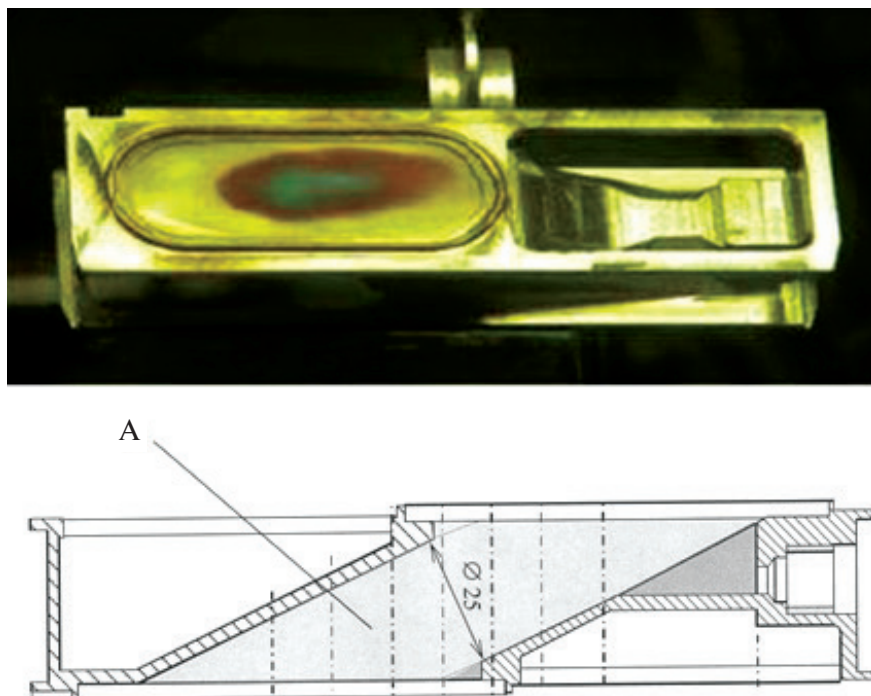


Рис. 20. Внешний вид и разрез мишени (объем 35 мл)
для облучения металлического рубидия:

А — зона облучаемого рубидия

В мишени во время ее облучения происходят сложные процессы, связанные с циркуляцией расплавленного рубидия и осаждением стронция на материале оболочки.

В качестве сорбентов исследовали следующие материалы: Термоксид-34 на основе ZrO_2 , Термоксид-50 на основе TiO_2 , Термоксид-230 на основе SnO_2 , окись алюминия, вольфрам, ниобий, титан, молибден, нержавеющую сталь, стекло, медь, золото, цирконий.

Стронций-82 сорбируется в разной степени на всех материалах, при этом выход на пористых сорбентах превышает 98 %. Исследование этого процесса показало, что наблюдается необычная зависимость скорости сорбции от температуры, а сам процесс определяется образованием и разрушением оксидных коллоидных частиц. Максимальная сорбция на многих материалах наблюдалась при 150–170 °С и составляла, например, 96 % для нержавеющей стали. Имеется и второй максимум степени сорбции стронция (около 300 °С или выше), одна-

ко проведение экспериментов при столь высокой температуре встречает технические сложности. При температуре 240 °С сорбция стронция была минимальна (рис. 21).

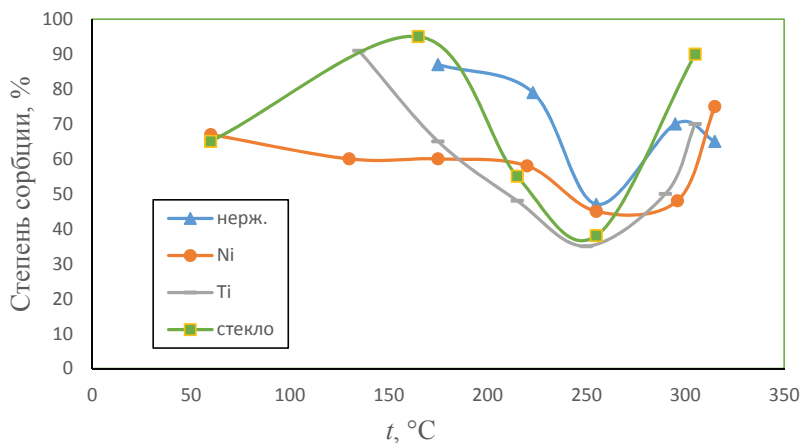


Рис. 21. Адсорбция Sr на поверхности различных материалов боксов (нержавеющая сталь, никель, титан, стекло) в зависимости от температуры (время сорбции 3 ч)

В конечном варианте способ выделения стронция-82 выглядит следующим образом. После облучения осуществляют плавление рубидия внутри оболочки мишени. Извлечение радиостронция из жидкого рубидия осуществляют сорбцией. Сорбцию проводят при температуре сорбирующей поверхности 275–350 °С, причем в качестве сорбирующей используют внутреннюю поверхность оболочки облученной мишени. После проведения сорбции радиостронция рубидий из мишенной оболочки удаляют, а затем радиостронций смывают с внутренней поверхности оболочки мишени растворителями. Удаление металлического рубидия проводят путем откачивания из мишени. Извлечение сорбированного радиостронция предложено проводить, переводя его в раствор, заливая в мишень различные растворители, например органические спирты, воду и/или водные растворы минеральных кислот и др. Выход радиостронция составляет $96 \pm 4\%$. В силу взрывоопасности все процедуры по извлечению ^{82}Sr из мишенного вещества должны производиться в атмосфере какого-либо инертного газа.

Кроме того, здесь может быть реализован новый подход с циркулирующей мишенью из металлического рубидия, что обеспечило бы

огромную производительность и полное удовлетворение как национальных, так и зарубежных потребностей.

На рис. 22 показана схема предполагаемой установки ИЯИ РАН для производства стронция-82 из жидкометаллической мишени в режиме онлайн. Рубидий здесь циркулирует по контуру, который включает в себя непрерывно облучаемую мишень в нержавеющей оболочке и ловушку для адсорбционного извлечения ^{82}Sr . Контур снабжен индукционным насосом для перекачки жидкого Rb, системой контроля расхода и чистоты Rb. Дополнительный подогрев контура не требуется, т. к. материал мишени может состоять из эвтектической смеси (Rb—O с контролируемым содержанием кислорода 2–4 мас. %) — жидкой при комнатной температуре. В системе контура предусмотрена подпитка и отвод металлического Rb с определенным содержанием кислорода.

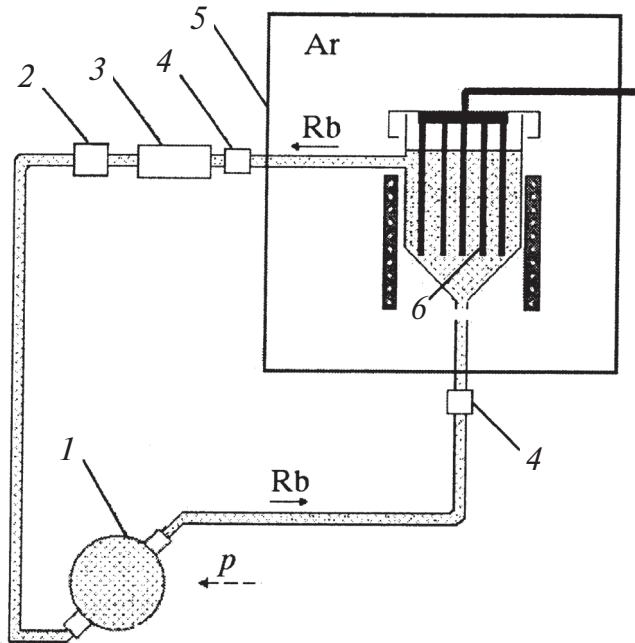


Рис. 22. Схема установки с сорбирующими стержнями для получения Sr из мишени циркулирующего Rb в режиме онлайн: 1 — рубидиевая мишень в нержавеющей оболочке, облучаемая ускоренным пучком протонов из ускорителя; 2 — расходомер; 3 — индукционный насос для перекачки металлического Rb; 4 — датчики содержания кислорода в жидком Rb; 5 — горячая камера с инертной атмосферой; 6 — ловушка для радиостронция с сорбирующими стержнями

Сорбирующие элементы периодически извлекают (возможно даже без остановки облучения и циркуляции Rb), смывают раствором HCl стронций, высушивают и помещают обратно в ловушку. Растворы, содержащие ^{82}Sr , направляют на дополнительную очистку и получение конечного продукта.

В перспективе такая система с циркулирующим Rb сможет непрерывно функционировать при токах пучка в несколько сот микроампер и давать от двух до нескольких кюри ^{82}Sr в сутки на момент окончания облучения.

Известные технические решения радионуклидного генератора ^{82}Rb

Стронций-82 (период полураспада $T_{1/2} = 25,5$ сут) используют для изготовления медицинского генератора короткоживущего рубидия-82 ($T_{1/2} = 1,3$ мин). Большинство производителей этого генератора используют неорганические сорбенты на основе гидратированного оксида олова (IV), что позволяет ^{82}Rb элюировать физиологическим раствором (NaCl 0,9 %). При диагностике ^{82}Rb в физиологическом растворе из генератора сразу с помощью специального катетера вводят в кровеносную систему пациента.

Параметры радиофармацевтического препарата — элюата из предлагаемого генератора рубидия-82 (выход рубидия-82, пропуск радионуклидов стронция-82 и примесного стронция-85, стерильность и апиrogenность), а также другие характеристики генератора соответствуют всем существующим в настоящее время требованиям, предъявляемым к изделиям и препаратам подобного типа. Это обеспечивается совершенной технологией изготовления генератора. Доступны коммерческие генераторы емкостью до 3,7 ГБк (100 мКи) с выходом ^{82}Rb до 90 % при пропуске ^{82}Sr порядка 10^{-6} %. Такие системы обеспечивают ^{82}Rb для прямой внутривенной инъекции болюса со средней активностью около 1,9 ГБк (50 мКи) для ПЭТ сердца и последующего исследования состояний покоя и стресса.

Медицинский генератор $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ (рис. 23), разработанный в ИЯИ РАН, прошел клинические испытания и применяется в РФ. Получено регистрационное удостоверение на медицинское изделие (№ РЗН 2014/1669 от 1 июля 2014 г.).

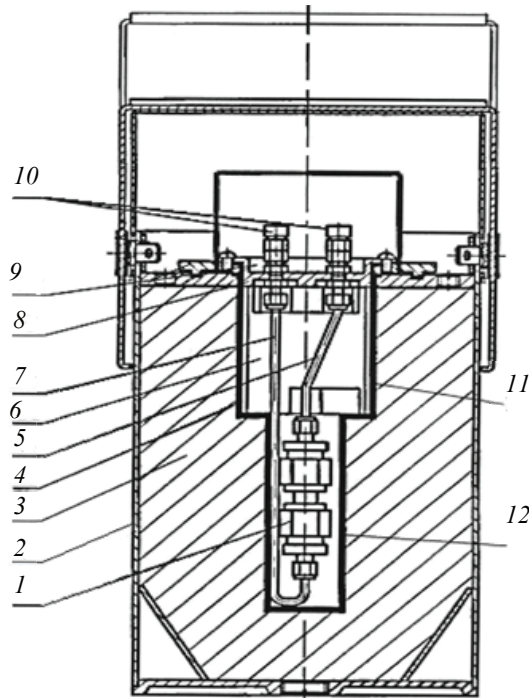


Рис. 23. Конструкция генератора рубидия-82 ИЯИ РАН:

1 — генераторная колонка; 2 — оболочка защитного корпуса; 3 — защитный корпус; 4 — вставная защитная герметичная металлическая емкость; 5 — трубка для подвода жидкости; 6 — разъемный защитный вкладыш; 7 — трубка для отвода жидкости; 8 — крышка защитного корпуса; 9 — предохранительная полость в крышке защитного корпуса; 10 — входной и выходной вводы крышки защитного корпуса с пробками-заглушками (металлические или из специального термостойкого пластика) для стерилизации; 11 — цилиндр защитной емкости с большим диаметром; 12 — цилиндр защитной емкости с меньшим диаметром

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите пути получения ПЭТ-радионуклидов.
2. От каких параметров зависит нарабатываемая активность РН?
3. Предложите технологию получения ^{68}Ge .
4. Предложите технологию получения стронция-82.
5. Предложите химическую схему генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$.
6. Предложите химическую схему генератора $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$.

5. ГЕНЕРАТОРНЫЕ ФОТОН-ИЗЛУЧАТЕЛИ

Фотонных излучателей требуют сцинтиграфия и более продвинутый вариант ОФЭКТ. Необходимо выбрать радионуклид, который испускает только гамма-кванты, обычно это выполняется в случае изомерного перехода и К-захвата.

Круг генетически связанных пар, отвечающих требованиям применения в ядерной медицине, невелик. Для радиохимических и радиофармацевтических исследований можно использовать следующие генераторные системы с получением фотон-излучающих дочерних радионуклидов:

^{77}Br ($T_{1/2} = 2,377$ сут)/ $^{77\text{m}}\text{Se}$ ($T_{1/2} = 17,4$ с);
 ^{109}Cd ($T_{1/2} = 1,267$ года)/ $^{109\text{m}}\text{Ag}$ ($T_{1/2} = 39,6$ с);
 ^{113}Sn ($T_{1/2} = 115,09$ сут)/ $^{113\text{m}}\text{In}$ ($T_{1/2} = 1,658$ ч);
 ^{115}Cd ($T_{1/2} = 2,228$ сут)/ $^{115\text{m}}\text{In}$ ($T_{1/2} = 4,486$ ч);
 ^{81}Rb ($T_{1/2} = 4,58$ ч)/ $^{81\text{m}}\text{Kr}$ ($T_{1/2} = 13$ с);
 ^{191}Os ($T_{1/2} = 15,4$ сут)/ $^{191\text{m}}\text{Ir}$ ($T_{1/2} = 4,94$ с);
 $^{195\text{m}}\text{Hg}$ ($T_{1/2} = 1,73$ сут)/ $^{195\text{m}}\text{Au}$ ($T_{1/2} = 30,5$ с);
 ^{178}W ($T_{1/2} = 21,5$ сут)/ $^{178\text{m}}\text{Ta}$ ($T_{1/2} = 9,31$ мин).

Генератор ^{99}Mo ($T_{1/2} = 2,7477$ сут)/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$
($T_{1/2} = 6,006$ ч)

В учебном пособии «Производство радиоактивных изотопов для медицинского применения» (2015 г.) и в литературе широко освещены все проблемы реакторного производства ^{99}Mo и радиохимических аспектов его технологии для производства генераторов $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Данная генетическая пара ^{99}Mo ($T_{1/2} = 2,7477$ сут)/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2} = 6,006$ ч) идеально отвечает многочисленным требованиям к применению дочернего $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в ядерной медицине.

Для технологии изготовления генератора очень важным параметром является удельная активность ^{99}Mo , которая будет определять размеры колонки хроматографического генератора и, соответственно, объем элюата $^{99\text{m}}\text{Tc}$. При использовании исследовательских реакторов и реакции $^{238}\text{U} (n, f) ^{99}\text{Mo}$ получают самую высокую удельную активность 10000–30000 Ки $^{99}\text{Mo}/\text{г Mo}$, такой молибден получил распространение в хроматографических генераторах. При использовании альтернативных способов получения ^{99}Mo по реакциям $^{98}\text{Mo} (n, \gamma) ^{99}\text{Mo}$, $^{100}\text{Mo} (\gamma, n) ^{99}\text{Mo}$ и $^{100}\text{Mo} (p, x) ^{99}\text{Mo}$ удельная активность не превышает 10 Ки $^{99}\text{Mo}/\text{г Mo}$, что требует создания более сложных устройств для реализации принципа генератора. В случае использования ^{99}Mo низкой удельной активности применяют экстракционные и так называемые гелевые генераторы.

Технеций-99m из хроматографического генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ — по-прежнему наиболее широко используемый диагностический радионуклид в ядерной медицине, он применяется примерно в 90 % всех диагностических процедур.

В широко используемом хроматографическом генераторе технеций вымывают физиологическим раствором в виде пертехнетата натрия ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$). В качестве сорбента ^{99}Mo обычно используют оксиды алюминия, кремния и марганца или их смесь. Внешний вид генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ не сильно отличается от генераторов, представленных на рис. 15, 26. Технические характеристики классического хроматографического генератора Tc-99m представлены в табл. 13.

Таблица 13

Технические характеристики российского генератора Тс-99m ГТ-4 К

№ п/п	Показатель	Норма
1	Радиоактивность элюата по технецию-99m на дату доставки	4; 6; 8; 11; 19 ГБк
2	Получение элюата	Не менее 20 раз, по 10 см ³
3	Масса генератора	15 кг
4	Срок годности	15 дней с даты изготовления
5	pH элюата	4,0–7,0
6	Радиохимическая чистота	≥ 99,0 %
7	Радионуклидные примеси: – молибден-99; – прочие гамма-примеси	$\leq 2 \cdot 10^{-2} \%$ $\leq 2 \cdot 10^{-3} \%$
8	Неактивные примеси: – алюминий; – медь; – железо; – марганец	$\leq 2,0$ мкг/мл $\leq 0,2$ мкг/мл $\leq 1,0$ мкг/мл $\leq 1,0$ мкг/мл
9	Мышьяк, барий, бериллий, висмут, кадмий, хром, ртуть, молибден, никель, свинец, олово, теллурий, цинк	Ниже предела обнаружения

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите пути получения радионуклидов для диагностики.
2. Каковы основные требования к РН для диагностики?
3. Предложите технологию получения ⁹⁹Mo.
4. Предложите химическую схему генератора ⁹⁹Mo/^{99m}Tc.
5. Сравните достоинства и недостатки экстракционного и хроматографического генератора ⁹⁹Mo/^{99m}Tc.

6. ГЕНЕРАТОРНЫЕ ИЗЛУЧАТЕЛИ ЗАРЯЖЕННЫХ ЧАСТИЦ ДЛЯ ТЕРАПИИ

В последние десятилетия наблюдается огромный рост разработок в использовании новых терапевтических радиофармпрепаратов, получаемых из радионуклидных генераторов. Широкое использование генераторного ^{99m}Tc и широкий круг диагностических РФП на его основе способствовали увеличению спектра терапевтических радионуклидов и развитию новых направлений в синтезе РФП на их основе.

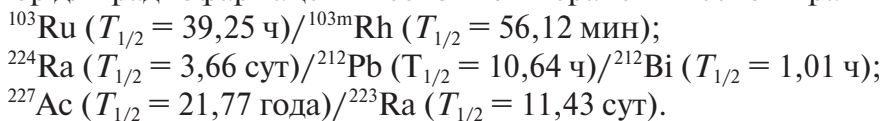
Генераторные терапевтические радионуклиды в результате процессов распада могут излучать β -частицы, оже-электроны, низкоэнергетичные фотоны и α -частицы. Многие терапевтические радионуклиды характеризуются β^- -распадом, они часто производятся напрямую в ядерном реакторе и характеризуются относительно широкой доступностью. Основные примеры терапевтических радионуклидов-генераторов — $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho}$ и $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$.

Важным источником материнских генераторных радионуклидов являются продукты деления урана из ядерного реактора. Например, стронций-90 — основа генератора $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, он может быть получен выделением из продуктов деления урана. В 2002 г. в США было получено

разрешение на использование препарата Zevalin (Ibritumomab tiuxetan). Zevalin (Зевалин) является моноклональным антителом, действие которого направлено против CD20-антигена. Белок CD20 в большом количестве представлен в созревших В-клетках, нормальных и раковых, однако отсутствует в В-клетках костного мозга. Меченая радионуклидом (^{90}Y) часть комплекса антитела направленно взаимодействует с раковыми клетками-мишенями, в результате чего они уничтожаются. Zevalin — один из первых терапевтических РФП для онкологической практики, получивший в мире широкое распространение.

Другой источник радионуклидов для генераторов — выделение долгоживущих радионуклидов из «вымерших» рядов, таких как Th-229, который можно выделить из ^{233}U . Торий-229 представляет собой удобный долгоживущий ($T_{1/2} = 7340$ лет) источник для выделения ^{225}Ac , который является материнским радионуклидом генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$. Из-за высокой удельной ионизации и маленького пробега (50–90 мкм) α -эмиттеры подходят для терапии микроскопических опухолей и метастаз и для векторной, или таргетной, терапии. Их можно встраивать в искусственные модульные нанотранспортеры (платформы), обычно представляющие собой полипептидные структуры, или моноклональные антитела, что обеспечивает адресную транспортировку радионуклида к пораженной клетке или, что еще лучше, к ядру клетки. Предполагается, что таким методом можно обеспечить лечение многих болезней на ранних стадиях: рака простаты, молочной железы, мозга, костей, желудка, поджелудочной железы, яичников, меланомы, лейкемии.

Примеры генетических цепочек, из которых можно сделать генератор для радиофармацевтической или терапевтической практики:



6.1. Генератор ^{90}Sr ($T_{1/2} = 28,6$ года) / ^{90}Y ($T_{1/2} = 64,1$ ч)

Иттрий-90 — один из первых радионуклидов, используемых для терапии открытыми источниками. В настоящее время более чем 30 радионуклидов используются для этой цели, но интерес к ^{90}Y по-прежнему

не убывает. Это обусловлено его удобными ядерными физическими свойствами: период полураспада 64,2 часа и максимальная энергия 2,27 МэВ. Иттрий-90 используется для различных терапевтических целей, включая радиоиммунотерапию с мечеными антителами, лечение опухолей печени и ревматоидного артрита

В последнее время интерес к иттрию связан с применением бифункциональных хелатных групп, которые прочно связывают катион Y^{3+} , таких как DOTA и CHX-замещенных хелатов ДТРА, что дает возможность использовать ^{90}Y по аналогии с другими трехвалентными катионами. Наличие хелатов в связях с молекулами, имеющими специфическую клеточную направленность, такими как агент-октреотид DOTATOC (который связывает с максимальной специфичностью соматостатиновые рецепторы), предоставляет важное средство для лечения широкого спектра опухолей.

Основной проблемой безопасного клинического применения ^{90}Y является его очистка от ^{90}Sr , который, накапливаясь в скелете, вызывает угнетение костного мозга. Как и в других случаях применения радионуклидов в ядерной медицине, предъявляются жесткие требования к содержанию химических примесей, которые могут приводить к неконтролируемым процессам.

С такими требованиями получить конечный продукт за одну стадию невозможно, поэтому технологии отделения ^{90}Y от ^{90}Sr включают несколько стадий разделения и очистки. Различные методы имеют собственные ограничения. Так, использование органических ионообменных смол ограничивается их низкой радиационной устойчивостью. Применение метода соосаждения требует добавления носителя (стабильного Y).

Экстракция фосфорорганическими экстрагентами, особенно Д2ЭГФК, считается наиболее эффективным методом выделения ^{90}Y , коэффициент разделения может быть 10^6 .

Ниже приведен типичный пример технологии, регулярно используемой с 1987 г. в Окриджской национальной лаборатории. Для получения больших количеств ^{90}Y (около 50 Ки за операцию) используют экстракцию ^{90}Y из ^{90}Sr с последующей дополнительной очисткой конечного продукта на ионообменных смолах. Экстракция ^{90}Y осуществляется 1,0 М раствором Д2ЭГФК в додекане из 0,1 М раствора соляной кислоты, содержащей ^{90}Sr . Затем экстракт трижды промывают равными объемами 0,1 М соляной кислоты для удаления следов ^{90}Sr .

Реэкстрагируют ^{90}Y двумя порциями 6,0 М НСl при соотношении фаз 1:1. После реэкстракции водная фаза испаряется и осадок растворяют в 0,1 М НСl. Жидкостная экстракция используется последовательно два раза. Для реэкстракции во второй раз используется 9 М НСl. Полученный раствор ^{90}Y пропускают через анионообменный сорбент для удаления примесей. Элюат упаривают, затем растворяют в 0,1 М НСl и пропускают через колонку с катионообменным сорбентом для удаления органических примесей и фосфатов. Элюат и промывные растворы (НСl) объединяют, упаривают досуха и растворяют для получения конечного продукта в соответствии с требованиями потребителя. Обычно получают от 5 до 15 Ки ^{90}Y в 10 мл 0,1 М НСl. Примесь ^{90}Sr в конечном продукте не превышает $10^{-6}\%$, а общее количество примесей тяжелых металлов менее 20 ppm.

6.2. Генератор ^{188}W ($T_{1/2} = 69$ сут)/ ^{188}Re ($T_{1/2} = 16,9$ ч)

Рений-188 в настоящее время представляет интерес для развития широкого спектра новых терапевтических подходов в ядерной медицине, онкологии и даже интервенционной кардиологии, что позволяет значительно сократить расходы на лечение по сравнению с другими терапевтическими радионуклидами. В настоящее время существует большое количество РФП с ^{188}Re в процессе клинических испытаний. Так, HEDP и DMSA, меченные ^{188}Re , зарекомендовали себя как эффективные средства для паллиативного купирования костной боли от скелетных метастазов у пациентов с карциномой предстательной железы и представляют собой более экономичную альтернативу другим радионуклидам, используемым для схожих целей. Кроме того, была доказана польза ^{188}Re -меченых соединений в борьбе с антителами анти-CD66 (анти-NCA95), и это стало новым методом лечения больных лейкозией.

Вольфрам-188 образуется в реакторе путем захвата вольфрамом-186 двух нейтронов: $^{186}\text{W} (n, \gamma) ^{187}\text{W} (n, \gamma) ^{188}\text{W}$. В связи с малым сечением захвата нейтронов и выгоранием продукта ^{188}W для этого процесса требуются высокие плотности потока тепловых нейтронов ($> 2 \cdot 10^{15} \text{ н см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$), и даже в этих условиях получают удельную ак-

тивность 4–5 Ки/г. Первый прототип генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ был описан еще в 1966 г. на основе оксида циркония, а в 1972 г. — оксида алюминия, и, несмотря на отличные свойства ^{188}Re , почти 25 лет не было никакого практического применения данного терапевтического радионуклида.

Генератор $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ сегодня главным образом основан на сорбционном разделении, подобном используемому в генераторе $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, которое включает в себя адсорбцию на глиноземе вольфрамовой кислоты и десорбцию рения изотоническим раствором. Для уменьшения проскока вольфрама в дополнение к адсорбционной хроматографической колонке на глиноземе используется защитный слой из оксида циркония.

Хроматографический генератор легко подготавливается к работе, имеет стабильный высокий выход ^{188}Re и низкий проскок ^{188}W . Наличие эффективных и недорогих колоночных сорбционных систем на основе силикагеля в генераторе $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ (рис. 24) обеспечивает получение ^{188}Re высокой удельной активности (< 1 мл общего объема). Оксид алюминия в генераторе $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ промывают физиологическим раствором (например, 25–50 мл) при скорости потока 1–2 мл/мин с последующим прохождением раствора через одноразовые катионо/анионообменные картриджи. Затем с анионита ^{188}Re перренат элюируют небольшим объемом (1–2 мл) физраствора.

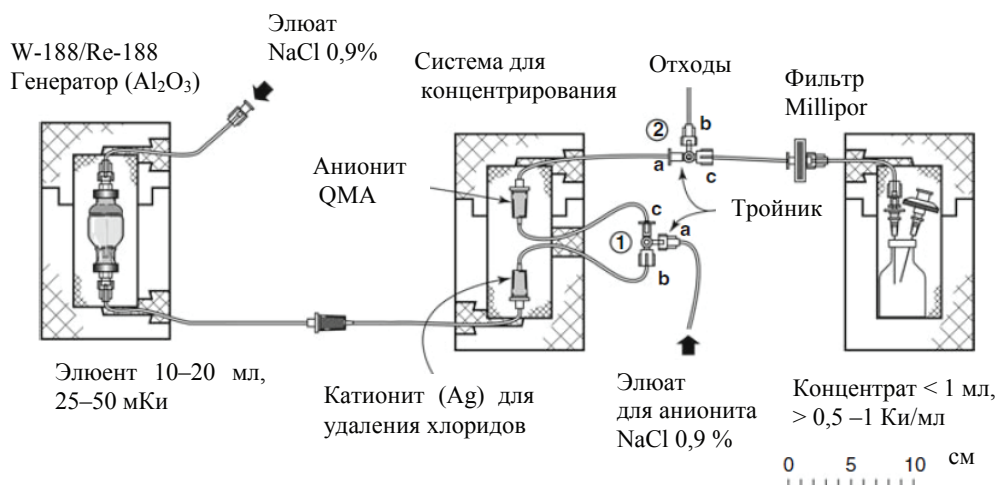


Рис. 24. Схема генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$

6.3. Генератор ^{227}Ac ($T_{1/2} = 21,77$ года)/ ^{223}Ra ($T_{1/2} = 11,43$ сут)

Использование ^{223}Ra в ядерной медицине более предпочтительно по сравнению с ^{224}Ra . Так, дочерний ^{223}Ra — газообразный ^{219}Rn (3,9 с) — имеет более короткий период полураспада, и, следовательно, продукты распада локализуются недалеко от материнского радионуклида. Суммарная энергия α -частиц, излучаемая при распаде ^{223}Ra и его дочерних радионуклидов, составляет ~ 27 МэВ. Достаточно большой период полураспада ^{223}Ra (11,4 сут) позволяет производить и доставлять готовые РФП в клиники, удаленные на значительное расстояние от места производства. Первый фармпрепарат «Альфарадин» (Alpharadin), изготовленный на основе $^{223}\text{RaCl}_2$, прошел доклинические и клинические исследования, которые показали высокую эффективность лечения костных метастазов. В 2013 г. препарат утвержден в США для клинического использования в форме коммерческого продукта Xofigo.

Для получения генераторного ^{223}Ra в качестве стартовых радионуклидов могут применяться ^{227}Ac (21,7 года) и ^{227}Th (18,7 сут). Однако в случае использования ^{227}Th продолжительность работы генератора ограничена его более коротким временем жизни. Исходные радионуклиды $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ могут быть выделены из старых запасов ^{231}Pa . Альтернативным способом получения ^{227}Ac является облучение ^{226}Ra тепловыми нейтронами в ядерном реакторе по реакции $^{226}\text{Ra}(n, \gamma)^{227}\text{Ra}$ (42,2 мин) \rightarrow ^{227}Ac . При облучении Th протонами высоких энергий также образуется ^{223}Ra .

С точки зрения закономерностей межфазного распределения отделение радия от актиния не представляет трудностей. Основные проблемы — это работы с высокими активностями: радиолиз и проведение различных химических процедур в горячих камерах. Рассмотрим наиболее часто встречающиеся способы реализации подобных разделений.

В радиохимической практике детально исследовано ионообменное поведение ^{223}Ra и других радионуклидов в зависимости от состава раствора, природы растворителя, ионообменника и других факторов. Найдены оптимальные условия для многократного выделения ^{223}Ra с различных типов сорбентов и его получения в требуемых химических формах. С катионита Ra может быть десорбирован в хелатной форме с использованием комплексообразователей-растворов ДТПА или ЭДТА при pH 8–10. Возможен вариант ионообменного генератора ^{227}Ac (^{227}Th)— ^{223}Ra на основе анионита Dowex-1x8 и водно-

метанольных растворов HNO_3 в качестве элюентов. Можно ^{227}Ac выделить из отходов, сохранившихся после очистки ^{231}Pa , раствор $0,1 \text{ M}$ HNO_3 и $0,05 \text{ M}$ HF пропускают через катионит Dowex-50x8, на котором Ac сорбировался, а ^{231}Pa проскакивал, оставаясь в растворе. Затем Ac десорбируют с колонки 2 мл 8 M HNO_3 , раствор упаривают, остаток растворяют в $0,5\text{--}1 \text{ мл}$ 10 M HNO_3 и разбавляют метанолом (небольшими порциями) в соотношении $1:10$. Полученный раствор $\sim 1 \text{ M}$ HNO_3 в 90% -м CH_3OH пропускают через анионит Dowex-1x8, при этом ^{227}Ac ($\sim 5 \text{ МБк}$) прочно сорбируется, и это позволяет использовать данный генератор для получения ^{223}Ra в течение 10 лет. В элюате присутствует только ^{223}Ra и его дочерние продукты (^{219}Rn , ^{211}Pb , ^{211}Bi), но отсутствует ^{227}Th и материнский ^{227}Ac .

Для выделения ^{223}Ra из исходных радионуклидов $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ разработан экстракционно-хроматографический генератор. Многократное отделение ^{223}Ra от $^{227}\text{Ac}/^{227}\text{Th}$ на экстракционно-хроматографической смоле Dіrex-2 проводили элюированием 1 M HCl или HNO_3 . Для дополнительной очистки элюат пропускали через вторую колонку с Dіrex-2 меньшего размера. Окончательную очистку ^{223}Ra осуществляли на катионите AG 50Wx12 путем сорбции Ra из 1 M HNO_3 , а затем десорбции 8 M HNO_3 . Десорбат упаривали до влажных солей, которые растворяли в любом требуемом растворе. Выход ^{223}Ra с генераторной колонки в течение эксплуатации ($1,5$ года) уменьшался с 70 до 50% , пропуск ^{227}Ac в Ra-фракцию составлял менее $10^{-6}\text{--}10^{-8}$ от активности ^{223}Ra .

Из практики использования малораспространенных экстрагентов следует отметить генератор $^{227}\text{Ac}/^{223}\text{Ra}$ на основе селективной экстракции Ra раствором хлорированного дикарболлида кобальта и полиэтиленгликоля в полярном растворителе (CCl_4) из растворов HCl или HNO_3 , содержащих $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$. Из органической фазы ^{223}Ra реэкстрагировали $0,01 \text{ M}$ HNO_3 с добавлением ТБФ. Выход ^{223}Ra составлял $> 95\%$, а фактор очистки от ^{227}Ac и ^{227}Th — более 10^6 .

6.4. Генератор ^{225}Ac ($T_{1/2} = 10 \text{ сут}$)/ ^{213}Bi ($T_{1/2} = 45,6 \text{ мин}$)

Актиний-225 и его дочерние радионуклиды являются одними из самых перспективных терапевтических радионуклидов. Они испускают α -частицы с энергией от $5,8$ до $8,4 \text{ МэВ}$. Дочерний ^{213}Bi — один из наиболее распространенных α -радионуклидов для биохимических ис-

следований в ядерной медицине. При распаде ^{213}Bi (β , 98 %, 45,6 мин) образуется ультракороткоживущий дочерний α -излучающий ^{213}Po ($T_{1/2} = 4,2$ мкс, $E_\alpha \sim 8,4$ МэВ), поэтому изотоп ^{213}Bi считается практически 100 %-м α -излучателем. Наличие γ -излучения с энергией $E_\gamma = 440,5$ кэВ дает возможность проводить сканирование органов, наблюдать биораспределение радионуклида, фармакокинетику и дозу облучения. Многочисленные исследования по применению ^{213}Bi в ядерной медицине обусловлены также тем обстоятельством, что Bi образует очень прочные хелатные комплексы, которые обеспечивают связь радионуклида с моноклональными антителами, пептидами и другими биомолекулами, используемыми в качестве транспортеров для доставки радионуклидов к опухолевым тканям. Кроме того, благодаря короткому времени жизни ^{213}Bi не удерживается долго в организме и является наименее опасным радионуклидом даже при введении значительных доз. Первые эксперименты по лечению пациентов с острой миелоидной лейкемией с использованием человеческих антител M195, меченных ^{213}Bi , были выполнены с количеством радионуклида от 16 до 43 мКи. Показано, что отношение доз, поглощаемых раковыми участками костного мозга, печени и селезенки, было в 1000 раз больше, чем при облучении β -радионуклидами.

Будущая коммерческая выгода при производстве актиния-225 ввиду его очень высокой цены не вызывает сомнений (доход может составить несколько десятков миллионов долларов в год), по этой причине интерес к генератору $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ за последние несколько лет быстро вырос. Некоторые методы получения ^{225}Ac описаны в учебном пособии «Производство радиоактивных изотопов для медицинского применения» (2015 г.), здесь более детально остановимся на трех способах, связанных с ускорительной техникой.

Как видно из табл. 14, все существующие методы получения ^{225}Ac имеют те или иные ограничения и недостатки. К недостаткам производства актиния облучением природного тория протонами следует отнести образование большого числа продуктов реакций скалывания и деления под воздействием протонов, а также образование изотопных примесей ^{227}Ac , ^{224}Ra и ^{225}Ra . Производство актиния облучением мишеней из ^{226}Ra также имеет ряд недостатков. Исходный ^{226}Ra — труднодоступный материал. Кроме того, радиевые мишени относительно большой массы высокоактивны и опасны ввиду эманации дочернего ^{222}Rn , что делает их широкое применение крайне проблематичным, в осо-

бенности в тех случаях, когда требуется регенерация радия из облученных мишеней.

Таблица 14

Методы наработки ^{225}Ac

Облучаемый материал	Ядерная реакция	Выход продукта	Недостатки метода
Из запасов U-233	—	$< 37 \text{ ГБк } ^{225}\text{Ac}/\text{год}$ (весь мир) теор. до $222 \text{ ГБк}/\text{мес}$ (США)	Труднодоступность исходного ^{233}U
Торий-230	$^{230}\text{Th} (n, 2n) ^{229}\text{Th}$	$\sigma = 1,09 \text{ барн}$ при $E_n = 12 \text{ МэВ}$	Требуется выделение ^{230}Th
	$^{230}\text{Th} (\gamma, n) ^{229}\text{Th}$	До $1,1 \text{ ГБк } ^{229}\text{Th}/\text{г } ^{230}\text{Th}$ (130 мб)	
Радий-228	$^{228}\text{Ra} (n, 2\beta) ^{229}\text{Th}$	Нет данных	Низкое содержание в ^{232}Th
Уран-238	$^{238}\text{U} (p, 4p10n) ^{225}\text{Ac}$ $^{238}\text{U} (p, \text{spall}) ^{225}\text{Ac}$	$\sigma = 0,62 \pm 0,13 \text{ мб}$ $E_p = 340 \text{ МэВ}$	Низкий выход, образование других изотопов Ac
Радий-226	$^{226}\text{Ra} (n, 2n) ^{225}\text{Ra}$	$\sigma = 1900 \text{ мб}$ $E_n = 11 \text{ МэВ}$	Труднодоступность ^{226}Ra , его высокая активность и эманирование радона, необходимость регенерации из активной мишени
	$^{226}\text{Ra} (3n, 2\beta) ^{225}\text{Ac}$	$55,5 \text{ ГБк } ^{225}\text{Ac}/\text{г } ^{226}\text{Ra}$ за 24 дня	
	$^{226}\text{Ra} (\gamma, n) ^{225}\text{Ra}$	$550 \text{ Бк}/(\text{мкА}\cdot\text{ч})$ на 1 мг исходного ^{226}Ra 532 мб для энергии фотонов $13,75 \text{ МэВ}$	
	$^{226}\text{Ra} (p, 2n) ^{225}\text{Ac}$	700 мб , $E_p = 15 \text{ МэВ}$; $\approx 7,4 \text{ ГБк}/\text{мес}/\text{циклотрон}$	
	$^{226}\text{Ra} (d, 3n) ^{225}\text{Ac}$	880 мб , $E_p = 15 \text{ МэВ}$	Низкая изотопная чистота продукта
Торий-232	$^{232}\text{Th} (p, x) ^{225}\text{Ac}$ $^{232}\text{Th} (p, p7n) ^{225}\text{Th}$ $^{232}\text{Th} (p, 4n) ^{229}\text{Pa}$ $^{232}\text{Th} (p, x) ^{225}\text{Ra}$	$\sigma \approx 15 \text{ мб}$, $E_p = 140 \text{ МэВ}$; $\Sigma \approx 370 \text{ ГБк}/\text{мес}$ (теор.)	В мире существует лишь четыре ускорителя с необходимой E_p ; примесь $0,1-0,2\% ^{227}\text{Ac}$

Фотоядерная реакция с использованием в качестве мишени ^{226}Ra

Реакция $^{226}\text{Ra} (\gamma, n) ^{225}\text{Ra} (14,8 \text{ сут}, \beta) \rightarrow ^{225}\text{Ac}$ — способ, использующий в качестве мишени ^{226}Ra . Можно использовать мишени массой от 0,1 до 30 г, ^{226}Ra заключается в толстый герметичный вольфрамовый контейнер. Для тормозного излучения, имеющего большую проникающую способность, масса навески ^{226}Ra может быть очень большой, что представляет значительные трудности как в технологии переработки, так и в обеспечении радиационной безопасности. Вольфрам действует как дополнительный электрон-фононный конвертер при облучении электронами ~ 25 МэВ. Конвертирующее вещество имеет толщину примерно от 0,5 до 1,7 мм, а ток электронного пучка — от 100 до 1000 мкА. Энергия электронов — от 20 до 25 МэВ, а фотонов — от 10 до 25 МэВ (рис. 25).

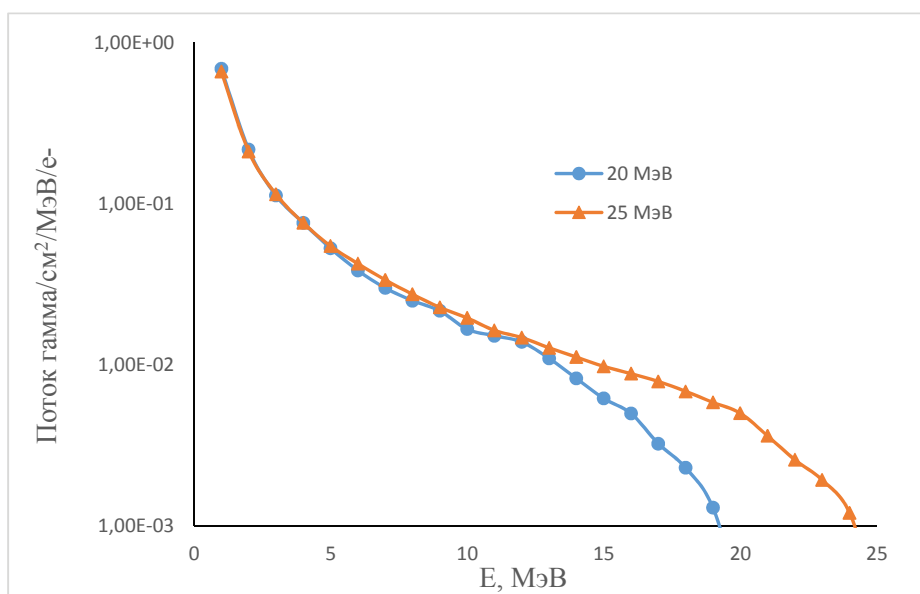


Рис. 25. Спектр тормозного излучения, вызываемый электронами 20 и 25 МэВ

Получение ^{225}Ac в количестве порядка Ки может производиться на базе существующих ускорительных технологий. Затраты умеренные, а экономический риск сравнительно невысок. Процесс хорошо

подходит для оперативного реагирования на изменения требований рынка. Недостатком является необходимость выделения ^{225}Ac из мишени, в которой, наряду с продуктом ядерной реакции ^{225}Ra , также содержится ^{226}Ra . В ОИЯИ (Лаборатория ядерных реакций) были проведены исследования и разработан метод получения ^{225}Ac в фотоядерной реакции, определен выход ^{225}Ac около 550 Бк/(мкА·ч) на 1 мг исходного ^{226}Ra .

При облучении 1 г ^{226}Ra в течение 20 суток с интенсивностью 500 мкА можно получить примерно 23,3 ГБк (630 мКи) ^{225}Ra (рис. 26). Максимальное сечение данной реакции соответствует энергии фотонного излучения ≈ 12 МэВ и составляет около 200 мб. В других исследованиях для реакции $^{226}\text{Ra} (\gamma, n) ^{225}\text{Ra}$ (14,8 сут, β) $\rightarrow ^{225}\text{Ac}$ приводится порог реакции 6,4 МэВ и эффективное сечение 532 мб для энергии фотонов 13,75 МэВ.

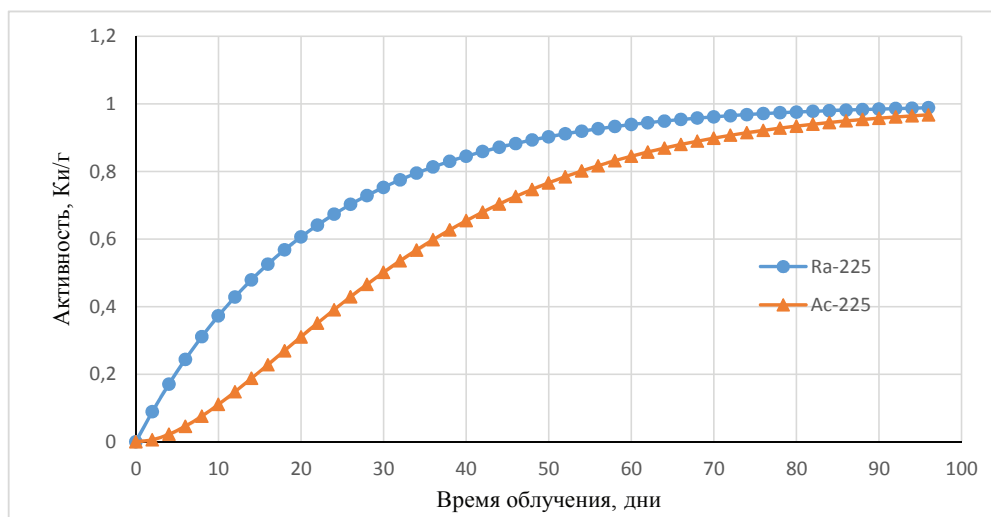


Рис. 26. Активности радия-225 и актиния-225 в зависимости от времени облучения для мишени из радия-226 весом 1,0 г и электронного пучка энергией 25 МэВ

Процедуры химического отделения актиния-225 от радия-225, радия-226 основаны на различии свойств соответствующих ионов и в большинстве литературных источников описываются с помощью одинаковых приемов. Типичная технология выделения химически чистого актиния-225 выглядит следующим образом. Облученную мишень

растворяют в 9 М HCl, затем раствор упаривают, сухой остаток растворяют в 0,1 М HCl, полученный раствор направляют на сорбент Dowex 50x8. Элементы Al (III), Fe (II), Mg (II), Ra (II), Pa (V), Po (II), Pb (II) и Bi (III) вымывают 9 М HClO₄, а затем As (III) десорбируют 5 М HNO₃.

Второй вариант: раствор после растворения мишени конвертируют в 0,5 М HCl направляют на катионообменную смолу Dowex 50x8, которую затем промывают 2 М HCl, ²²⁶Ra десорбируют раствором 2 М HNO₃, а актиний — 4 М HNO₃.

Окончательный процесс очистки актиния от радия включает растворение (высушенного) образца, содержащего актиний-225 и радий-225 в 0,03 М HNO₃, полученный раствор пропускается через ионообменную колонку со смолой LN[®] (фирмы Eichrom Industries, Inc., Дариен, Иллинойс, США). При этом ²²⁵Ra, ²²⁶Ra не сорбируются, а остающийся в колонке радий домывается с помощью 0,03 М HNO₃. Сорбированный актиний-225 вымывается из сорбента с помощью 0,35 М HNO₃. Эти и другие способы применимы как к серийному производству, так и к исследовательским работам.

Реакция ²²⁶Ra (p, 2n) на циклотроне

Технология прямого получения ²²⁵As по реакции ²²⁶Ra (p, 2n) ²²⁵As была разработана в циклотронном центре в Карлсруэ (Германия). Однако при бомбардировке ²²⁶Ra протонами с оптимальной для (p, 2n)-процесса энергией 25 МэВ приблизительно 80 % ²²⁶Ra участвует в реакции деления, которая и является основной. Чтобы избежать нежелательной побочной реакции, необходимо уменьшать начальную энергию протонов до 16,5 МэВ. Следствием становится существенное снижение производительности, т. к. в этом случае реакция (p, 2n) является практически надпороговой. Теоретически производительность по этой технологии должна составлять 40 ГБк ²²⁵As с каждого грамма ²²⁶Ra, облучаемого 100 мкА пучком в течение 100–150 ч. К настоящему моменту на циклотроне в Карлсруэ была облучена, а затем обработана в Институте трансурановых элементов мишень 30 мг из ²²⁶Ra, разбавленного 1 г Ва.

Максимальное сечение для ядерной реакции (p, 2n) 710 ± 68 мб при энергии протонов 16,8 МэВ. Производство может быть выполнено на средних циклотронах при энергии протонов ниже 30 МэВ с выходом толстой мишени 18 МБк/ч при 25 МэВ (рис. 27). Следовательно, однократное облучение толстой мишени ²²⁶Ra в течение 20 ч при

умеренном протонном токе 50 мкА приведет к производству 18 ГБк (486 мКи) ^{225}As . Производство ^{225}As облучением мишени ^{226}Ra протонами в циклотроне по реакции $^{226}\text{Ra}(p, 2n)^{225}\text{As}$ может обеспечить крупномасштабное, экономически эффективное производство и в ближайшее время является перспективным методом.

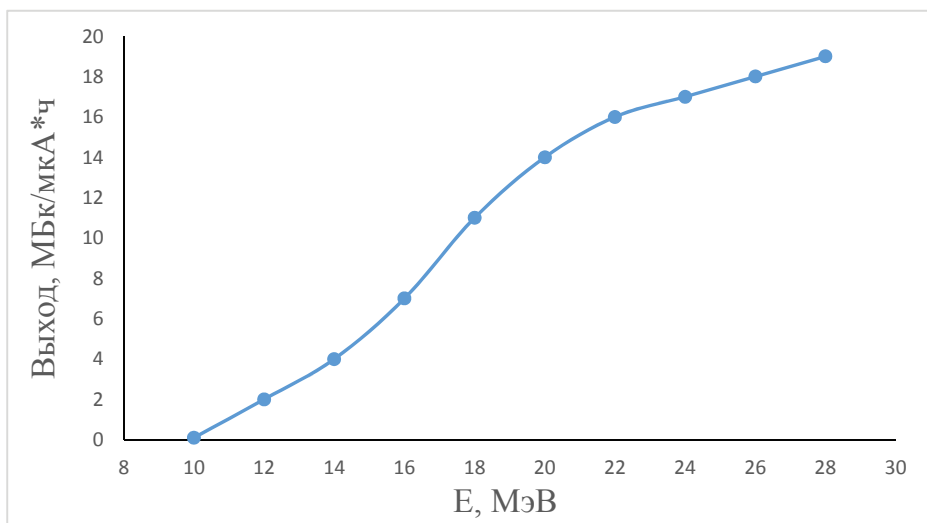


Рис. 27. Выход в реакции $^{226}\text{Ra}(p, 2n)^{225}\text{As}$ для толстой мишени

Рассмотрим пример для способа выделения ^{225}As , состоящего из двух последовательных экстракционно-хроматографических стадий. Полученный при растворении мишени раствор упаривают, сухой остаток растворяют в 0,01 М HCl и направляют в колонку с сорбентом на основе Д2ЭГФК (Ln Resin). Радий элюируют 0,1 М HCl, а актиний десорбируют 2 М HCl и затем доочищают на колонке, содержащей 4,4'(5')-ди-трет-бутилциклогексано-18-краун-6 (Sr Resin). Отделенный радий используют для регенерации мишени. Необходимо отметить также образование короткоживущих изотопов актиния — ^{224}As ($T_{1/2} = 2,9$ ч) и ^{226}As ($T_{1/2} = 1,23$ сут). Их содержание на момент окончания облучения составляет соответственно 50,3 МБк (1,36 мКи) и 10 МБк (0,27 мКи) на 37 МБк (1 мКи) ^{225}As . Выдержка облученной мишени для их распада приводит к нежелательным потерям целевого продукта.

Для производства ^{225}As из ^{226}Ra по любой ядерной реакции часто в качестве соединения мишени используют соли радия. С химиче-

ской точки зрения проще использовать ^{226}Ra в виде RaCl_2 , который получают, например, осаждением под действием концентрированной HCl или в виде карбоната радия (RaCO_3). Указанные соединения радия затем прессуют в виде таблеток для мишени, которые запаивают в серебряные капсулы. Капсулы закрепляют в мишенном устройстве с обязательным контуром охлаждающей воды. Предлагаемые мишени в определенных условиях (сила тока и время облучения) под действием пучка протонов могут разогреваться вплоть до разрушения серебряной капсулы и мишени.

Для решения вышеуказанных проблем, связанных с устойчивостью мишеней при больших токах протонов, можно использовать мишени из радия, приготовленные способом электроосаждения. Использование алюминиевой подложки в процессе электроосаждения позволяет упростить и усовершенствовать автоматизацию процесса производства актиния.

Преимуществом мишеней, изготовленных с применением алюминиевых подложек, является высокий выход радия при электроосаждении — до 70 мг/см^2 . Выщелачивание Ra/Al -мишеней позволяет уже во время растворения мишени отделить большую часть Al и примесей от Ac .

Для алюминиевых подложек среди множества способов электроосаждения наилучшим будет осаждение из спиртовых растворов. Предпочтительное значение pH раствора на основе изопропанола для электроосаждения должно составлять от 4 до 5 при токе приблизительно 60 мА и напряжении 200 В.

Получение ^{225}Ac облучением природного тория

Получение актиния-225 облучением природного тория протонами средних энергий имеет ряд преимуществ:

- 1) высокий выход продукта: теоретически за одно облучение можно получать несколько кюри ^{225}Ac ;
- 2) наряду с актинием в результате облучения образуется другой используемый в медицине α -эмиттер — ^{223}Ra ;
- 3) для облучения используют низкоактивную мишень из природного ^{232}Th ;
- 4) не требуется регенерация материала мишени;
- 5) отсутствует эманация радона (в отличие от мишени из ^{226}Ra).

Образование ^{225}Ac при облучении Th-протонами происходит по нескольким реакциям. Согласно теоретическим расчетам, основные пути — ядерная реакция $^{232}\text{Th}(p, p7n)^{225}\text{Th}$ с последующим β^+ -распадом в ^{225}Ac с вероятностью 10 % и непосредственное образование по реакции $^{232}\text{Th}(p, 2p6n)^{225}\text{Ac}$. Таким образом, экспериментально измеряемые сечения — кумулятивные, но тем не менее они позволяют оценить выходы ^{225}Ac при облучении мишеней в разных диапазонах энергии протонов. На рис. 28 приведен выход ^{225}Ac (результаты ИЯИ РАН) в толстой ториевой мишени в зависимости от начальной энергии протонов в сравнении с теоретическими значениями по модели ALICE. Для энергии протонов 90, 110 и 135 МэВ определены экспериментальные сечения: $6,7 \pm 0,9$; $9,8 \pm 1,9$ и $13,9 \pm 1,5$ мб соответственно.

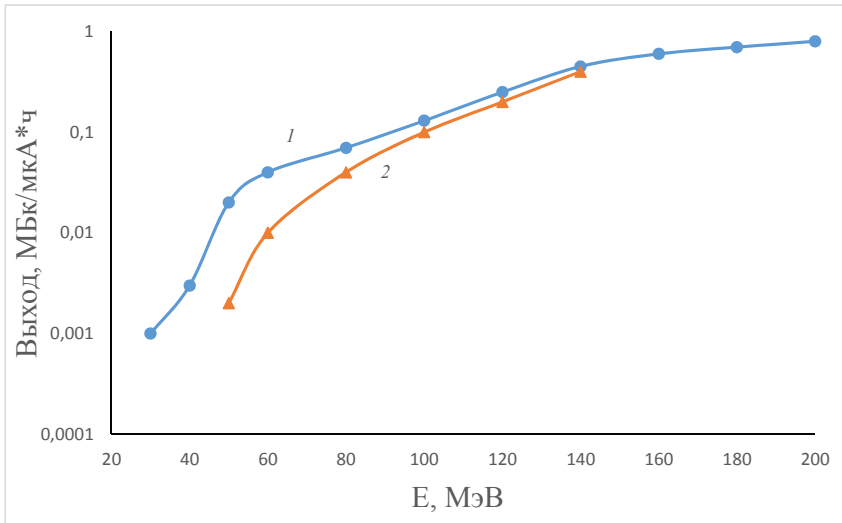


Рис. 28. Выходы ^{225}Ac (результаты ИЯИ РАН) в толстой ториевой мишени в зависимости от начальной энергии протонов (при конечной энергии 40 МэВ):
1 — расчет; 2 — эксперимент

Из рис. 28 следует, что наиболее целесообразно получать ^{225}Ac при энергиях протонов выше 100 МэВ. На основе имеющихся экспериментальных и теоретических данных в табл. 15 приведено количество ^{225}Ac , получаемого за одно облучение в течение 10 сут при выдержке 10 сут на различных ускорителях: ИЯИ РАН, Брукхэвенской национальной лаборатории в США, Лос-Аламосской национальной лаборато-

рии в США, TRIUMF в Канаде и ARRONAX во Франции. Приводится реальный ток пучка данных установок, достижимый на ториевых мишенях с учетом возможности их охлаждения. За счет ослабления во входных окнах, слое охлаждающей воды и оболочке мишени энергия протонов на мишени («входная» энергия) обычно на 5–15 МэВ ниже исходной. В ряде установок используются многослойные мишени для их лучшего охлаждения, имеются потери энергии пучка в водяных промежутках между различными слоями мишени и их оболочками (эти потери приняты равными 10 %). Химический выход принят равным 90 %.

Таблица 15

Параметры ускорителей протонов, выходы и производительность за 10 сут облучения при времени выдержки 10 сут для ^{225}Ac и 16 сут для ^{223}Ra

Ускоритель	Энергия протонов, МэВ на мишени	Ток пучка, мкА	Выход, мКи/мкА·ч		Производительность, Ки	
			^{225}Ac	^{223}Ra	^{225}Ac	^{223}Ra
ИЯИ РАН (Россия)	145	120	0,11 (0,18)	0,40 (0,79)	2,6 (4,1)	9,2 (18,4)
Брукхэвен (США)	185	80	0,20 (0,32)	0,54 (1,07)	3,1 (4,9)	8,3 (16,6)
Лос-Аламос (США)	90	180	0,02 (0,04)	0,17 (0,35)	0,7 (1,3)	6,1 (12,1)
TRIUMF (Канада)	110	60	0,04 (0,06)	0,26 (0,52)	0,5 (0,7)	3,0 (6,0)
ARRONAX (Франция)	65	180	0,005 (0,02)	0,06 (0,12)	0,2 (0,7)	2,2 (4,3)

Примечание. Без скобок дана оценка исходя из имеющихся экспериментальных данных и их экстраполяции, в скобках — исходя из теоретических расчетов по модели ALICE–IPPE.

Очевидно, что монолитный металлический торий представляет собой наилучший материал мишени. Мишени из соединений тория, например из оксида тория, также можно использовать, однако соединения тория, как правило, обладают меньшей теплопроводностью (например, 5,7 Вт/м·К для оксида тория при 300 °С против 29 Вт/м·К для металлического тория), что ухудшает охлаждение. В соединениях тория происходит разбавление, уменьшение его содержания, что приводит к меньшему выходу продукта.

Во время облучения протонами происходит разогрев мишени, что приводит к взаимодействию тория с материалом оболочки и ее раз-

рушению. Для этого мишени охлаждают водой во время облучения и, как правило, заключают в герметичную оболочку. Торийевую мишень без оболочки нельзя облучать током высокой интенсивности, т. к. торий взаимодействует с водой и в охлаждающую жидкость может попасть часть образовавшейся активности. Обычно мишень делают в виде одной или нескольких пластин металлического тория толщиной от 2 до 30 мм, герметичная оболочка выполнена из металлического ниобия, горячекатаного молибдена или аустенитной высоколегированной стали. Толщина стенок герметичной оболочки со стороны пучка — от 50 до 300 мкм, стенки герметичной оболочки приварены к облучаемому образцу методом диффузионной сварки и дополнительно герметизированы с помощью электронно-лучевой, лазерной или аргонно-дуговой сварки. Вариант мишени производства ИЯИ РАН (рис. 29) включает монолит 3 металлического тория в виде эллипсообразной пластины толщиной 4,5 мм, приваренной методом диффузионной сварки к фольге 4 из нержавеющей аустенитной стали в корпусе 1 из аустенитной нержавеющей стали. Мишень дополнительно герметизируют по периметру с помощью Г-образного кольца из нержавеющей стали, приваренного методом аргонно-дуговой сварки.

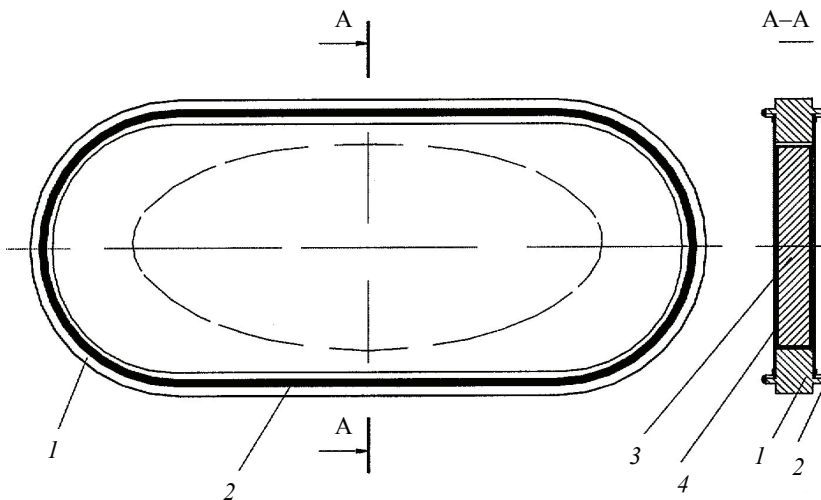


Рис. 29. Пример конструкции мишени с оболочкой из нержавеющей аустенитной стали для облучения пучком протонов под углом 26° :

1 — корпус оболочки из нержавеющей аустенитной стали; 2 — шов аргонно-дуговой сварки; 3 — массивный монолит металлического тория в виде эллипсообразной пластины; 4 — входное окно пучка

Кроме того, герметичная оболочка может быть выполнена из непористого графита с толщиной стенок со стороны пучка от 0,5 до 1,5 мм. При этом поверх герметичной оболочки из горячекатаного молибдена или графита делают защитный слой из металлического никеля толщиной от 40 до 90 мкм. На рис. 30 представлен другой дизайн производства мишени ИЯИ РАН, металлический торий в виде монолитного образца массой 17,5 г ($9,4 \text{ г/см}^2$) в герметичной оболочке, выполненной из никелированного графита.

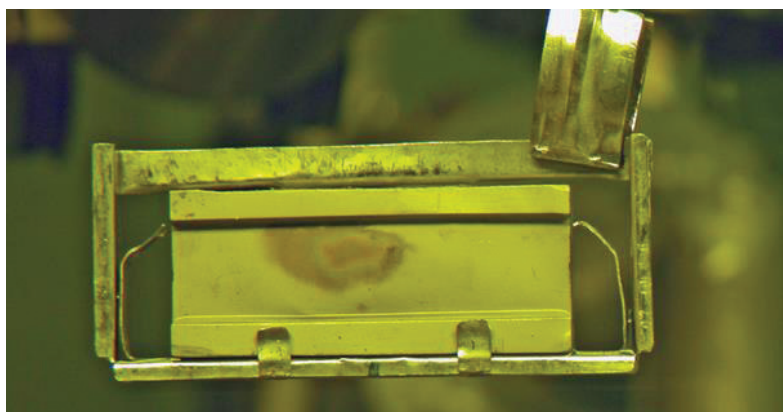


Рис. 30. Облученная ториевая мишень в графитовой оболочке

В ИЯИ РАН мишени во время облучения охлаждают с двух сторон водой. При этом вода оказывается под интенсивным пучком протонов, подвергается радиолизу, становится более химически активной и разрушает многие материалы, которые не взаимодействуют с водой в обычных условиях. Такие материалы оболочки, как молибден, вольфрам, титан, алюминий, цинк, графит, в обычных условиях с водой не взаимодействуют, но разрушаются водой под воздействием интенсивного пучка протонов. Коррозия меди также заметна. Тантал обладает невысокой радиационной стойкостью. Ниобий, нержавеющая сталь, никель практически не разрушаются в условиях радиолиза воды. Поэтому для материалов оболочки используют эти материалы или никелируют поверхности оболочек из молибдена и графита. Молибден и графит привлекательны тем, что имеют высокую теплопроводность (160 и 80 Вт/м·К при 300 °С соответственно). Толщина никелевого покрытия 40–100 мкм оптимальна, при меньшей толщине защитный слой в процессе облучения может разрушаться. Другие ма-

териалы для оболочки (например, алюминий, ванадий, медь, медные сплавы, серебро, благородные металлы) значительно хуже подходят из-за меньшей химической устойчивости при высокой температуре во время облучения в присутствии металлического тория и охлаждающей мишень жидкости.

Пример конструкции мишени и облучаемого устройства ИЯИ РАН приведен на рис. 31.

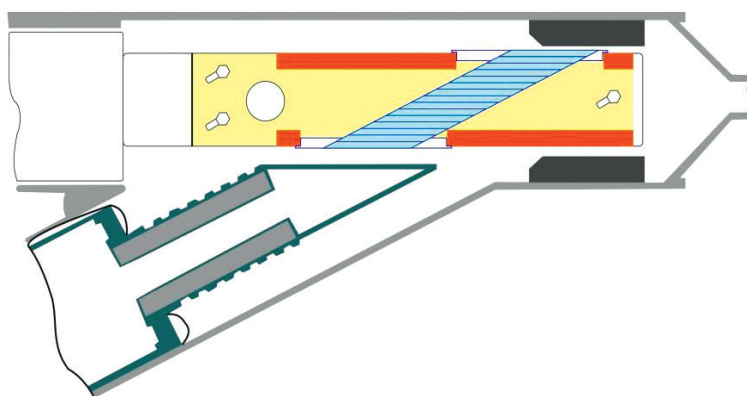


Рис. 31. Устройство мишени и облучаемого устройства ИЯИ РАН, используемых для облучения тория

В продуктах облучения Th обнаружено более 80 радионуклидов. Наряду с целевыми радионуклидами ^{225}Ac и ^{223}Ra образуются и другие — продукты ядерных реакций слияния и скалывания и их распада. Активность ^{225}Ac невелика и составляет около 1 % от активности мишени. В табл. 16 представлены радионуклиды с наиболее высокими выходами. Фольгу облучали протонами $E = 135 \text{ МэВ}$, $I = 0,4 \text{ мкА}$, $I_{\text{сум}} = 2,7 \text{ мкА}\cdot\text{ч}$, измерение проводили через 20 суток после окончания облучения.

Таблица 16

Относительная активность и кумулятивные сечения образования некоторых радионуклидов после облучения ториевой фольги

Нуклид	$T_{1/2}$, суток	$A_i/A_{\text{Ac-225}}$	σ , мб	Нуклид	$T_{1/2}$, суток	$A_i/A_{\text{Ac-225}}$	σ , мб
Ac-225	9,9	1,000	$13,9 \pm 1,4$	Nb-95	35,0	0,036	$1,7 \pm 0,4$
Ra-223	11,43	0,051	$0,8 \pm 0,18$	Mo-99	3,0	7,409	$29,1 \pm 3,0$
Th-227	18,72	1,356	$35,2 \pm 4,0$	Ru-103	39,0	0,651	$35,4 \pm 4,0$

Окончание табл. 16

Нуклид	$T_{1/2}$, суток	A_i/A_{Ac-225}	σ , мб	Нуклид	$T_{1/2}$, суток	A_i/A_{Ac-225}	σ , мб
Th-228	697,6	0,104	$100,1 \pm 10,0$	Ru-106	371,6	0,080	$41,0 \pm 4,0$
Pa-230	17,4	0,309	$7,5 \pm 0,7$	Ag-111	7,45	3,820	$39,8 \pm 4,0$
Pa-233	27,0	0,177	$6,6 \pm 1,5$	Cd-115	2,23	7,442	$23,9 \pm 2,0$
Ce-139	137,7	0,007	$1,3 \pm 0,1$	Cd-115m	44,6	0,111	$6,9 \pm 1,9$
Ce-141	32,5	0,278	$12,5 \pm 1,2$	Sn-125	9,64	0,426	$5,7 \pm 0,6$
Ce-144	284,9	0,027	$10,7 \pm 1,1$	Sb-124	60,2	0,139	$11,6 \pm 1,2$
Nd-147	10,98	0,222	$3,4 \pm 0,5$	Sb-125	997,1	0,010	$13,4 \pm 3,0$
Pm-148m	41,3	0,007	$0,4 \pm 0,1$	Sb-126	12,4	0,462	$8,0 \pm 0,8$
Ba-140	12,75	0,466	$8,3 \pm 0,8$	Sb-127	3,85	1,842	$10,0 \pm 1,0$
Cs-134	752,4	0,003	$3,5 \pm 0,8$	Te-129m	33,6	0,207	$9,6 \pm 2,2$
Cs-136	13,16	0,162	$3,0 \pm 0,3$	Te-132	3,26	1,008	$4,6 \pm 0,5$
Zr-95	64,0	0,265	$23,5 \pm 2,0$	I-131	8,02	1,310	$14,7 \pm 1,5$

Таким образом, выделение радиохимически чистого ^{225}Ac из сложной смеси радионуклидов представляет собой сложную задачу. Другим недостатком данного способа является примесь долгоживущего ^{227}Ac ($T_{1/2} = 21,7$ года) — около 0,1 % на момент окончания облучения, что затрудняет прямое применение ^{225}Ac , однако не препятствует его использованию для генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ (рис. 32).

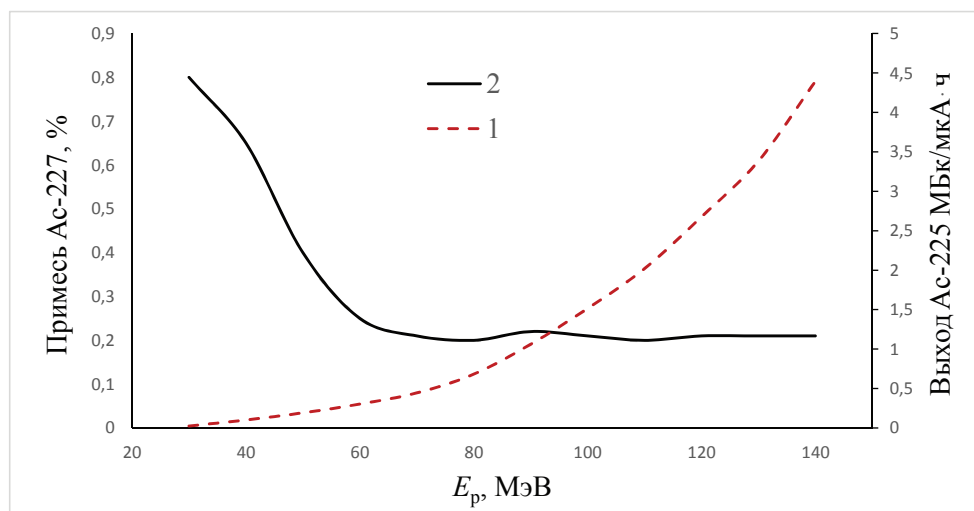


Рис. 32. Выход актиния-225 (1), актиния-227 (2) в зависимости от энергии протонов

Химическое выделение актиния

Л. Н. Москвин и Л. Г. Царицына предложили методику выделения актиния и радия из ториевой мишени, основанную на двух стадиях экстракционной хроматографии. Ториевую мишень растворяли в концентрированной азотной кислоте с добавлением HF, затем раствор разбавляли до 6 М и пропускали через колонку, заполненную сорбентом на основе ТБФ. При этом торий, протактиний, цирконий, гафний и неодим сорбировались, в то время как актиний, радий, другие РЗЭ, щелочные и щелочноземельные металлы оставались в элюате. Элюат упаривали, сухой остаток растворяли в 0,1 М HCl и направляли на вторую колонку с сорбентом на основе Д2ЭГФК. Актиний и ионы редкоземельных элементов сорбировались на колонке, затем колонку промывали 0,01–0,1 М HCl и актиний десорбировали 0,15–0,2 М HNO₃. В этом процессе также выделяли радий, для этого элюат после десорбции с Д2ЭГФК пропускали через катионит Dowex 50x8 в NH₄⁺ форме. Радий и барий селективно десорбировали 4 М раствором ацетата аммония.

Д. В. Философов с коллегами использовали комбинацию анионообменной и катионообменной хроматографии для выделения актиния из облученной протонами с энергией 300 МэВ ториевой мишени массой 1,2 г. Основную массу тория сорбировали на колонке с AG 1x8 из 10–12 М азотнокислого раствора. Полученный элюат выпаривали, остаток растворяли в 0,3 М HNO₃ и пропускали через колонку с AG 50x8. В этих условиях Nb, Ru, Sb и Te не сорбировались, и впоследствии их разделяли на анионите из растворов HF. Сорбированные AG 50x8 ионы I–IV групп разделяли градиентным элюированием растворами азотной кислоты с различной концентрацией 0,5–4 М. При этом удалось выделить радий-бариевую фракцию (элюирование 3 М HNO₃) и актиний-лантаноидную фракцию (элюирование 4 М HNO₃). Для отделения актиния от ¹⁴⁴Ce, ¹⁴⁰La и ⁸⁸Y предложено два варианта: градиентное элюирование 2–4 М HNO₃ катионообменной колонки с AG 50x8 и градиентное элюирование α-гидроксиизобутиратом аммония (0,1–0,5 М) катионообменной колонки с сорбентом Aminex A-5 в NH₄⁺ форме. Описанная процедура имеет ряд недостатков. Во-первых, масса облученной ториевой мишени ограничена емкостью колонки с AG 1x8, для промышленного производства (более 10 г Th) этот метод отделения тория неприменим. Во-вторых, необходимость конверсии

среды — проведение упаривания в горячих камерах — не самая технологическая стадия.

В Лос-Аламосской национальной лаборатории 10 г ториевую мишень облучали протонами с начальной энергией 92 МэВ, затем 0,53 г облученного тория выдерживали в течение 60 суток. Для определения поведения актиния после растворения мишени в концентрированной HCl с добавлением $(\text{NH}_4)\text{SiF}_6$ вводили метку ^{225}Ac . Полученный раствор выпаривали, растворяли в 0,5 М лимонной кислоте с $\text{pH} = 2$ и направляли на катионит AG 1x8 в NH_4^+ форме. Колонку промывали 0,5 М лимонной кислоты, при этом вымывалось основное количество Th, Ru, Zr и Ce (IV). Раствором 1 М HNO_3 десорбировали следы тория, рутения и радия, затем раствором 6 М HNO_3 вымывали актиний-лантанидную фракцию, которую направляли на колонку с сорбентом на основе N,N,N',N'-тетра-н-октилдигликольамида (DGA Resin). Радий, накопившийся за время разделения из ^{227}Ac , смывали 4 М HNO_3 . Чистую актиниевую фракцию десорбировали 10 М HNO_3 , а оставшиеся на колонке лантан и церий (III) вымывали раствором 0,1 М HCl. Чистота полученного актиния была подтверждена методами γ - и α -спектрометрии. К недостаткам данной методики следует отнести, как и для предыдущей процедуры, неприменимость метода ионообменной хроматографии для отделения больших количеств тория.

В совместной работе сотрудниками из ИЯИ РАН и МГУ им. М. В. Ломоносова предложена методика выделения актиния из природного тория, облученного протонами средней энергии. Предложена схема, представляющая комбинацию жидкостной экстракции и экстракционной хроматографии. Актиний выделяли по методике, изображенной на рис. 33, которая состояла из стадии жидкостной экстракции и экстракционной хроматографии. Облученный металлический Th растворяли в концентрированной HNO_3 , упаривали досуха и доводили раствор до 3–8 М HNO_3 , дважды проводили экстракцию Th растворами 1–5 М ТБФ или 0,1–0,5 М ТОФО в толуоле. После экстракции Th водную фазу упаривали досуха, добавляли концентрированную HClO_4 и повторно упаривали досуха для удаления изотопов Ru. Для дальнейшей очистки остаток растворяли в 5 М HNO_3 и проводили экстракционно-хроматографическую очистку в 5 М HNO_3 на сорбенте октилфенил-N,N-диизобутилкарбамоилметилфосфиноксида (TRU-resin, Eichrom Technologies, Inc.). После промывки колонки 15 мл 5 М

HNO_3 Ас элюировали следующими 15 мл 5 М HNO_3 . Для полной очистки Ас экстракционно-хроматографическую стадию проводили дважды.

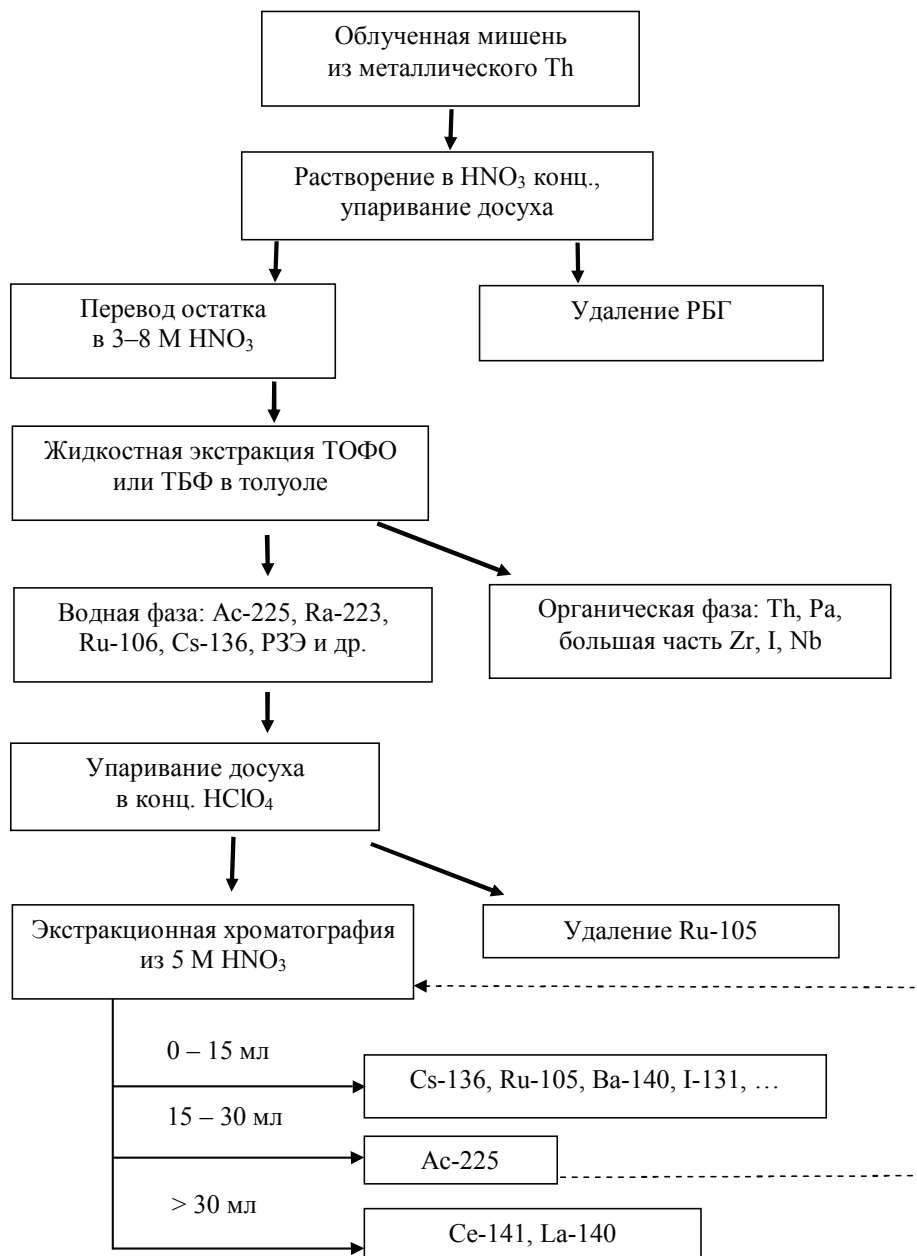


Рис. 33. Схема выделения ^{225}Ac из облученной ториевой мишени

Чистота продукта, полученного при облучении Th протонами с энергией 110 МэВ и очищенного с помощью описанной химической процедуры, характеризуется следующими значениями: химический выход ^{225}Ac не менее 90 %; радионуклидная чистота продукта (через 18 сут после окончания облучения), определенная из α - и γ -спектрометрических измерений: ^{226}Ac ($T_{1/2} = 29$ ч) 0,1 %, ^{227}Ac ($T_{1/2} = 21,8$ года) $\leq 0,1$ %, другие радионуклиды $< 0,1$ %.

*Известные технические решения
радионуклидного генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$*

В противоположность обычно используемым генераторным системам, в которых материнский радионуклид удерживается на генераторной колонке (прямой генератор), а более короткоживущий дочерний изотоп периодически вымывается, для актиния предполагается использовать и другие решения создания генератора, например так называемые системы многоколоночных селективно-инверсионных генераторов, в которых дочерний радионуклид прочно сорбируется, а материнский остается в растворе (обратный генератор).

При этом все предложенные генераторные системы $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ можно классифицировать следующим образом:

1) прямой генератор, где материнский актиний-225 прочно удерживается сорбентом, а висмут-213 элюируют различными комплексообразователями;

2) прямой генератор, где материнский актиний-225 прочно удерживается сорбентом, а висмут-213 накапливается и концентрируется за счет отделения и распада короткоживущего ^{221}Fr на втором сорбенте;

3) обратный генератор, где периодически накапливающийся висмут-213 селективно сорбируют из раствора актиния-225, а затем десорбируют для использования.

Прямой генератор наиболее удобен в клиническом применении, однако при наличии ^{227}Ac в ^{225}Ac ужесточаются требования к содержанию его и продуктов его распада в элюате ^{213}Bi . Обратный генератор может обеспечить такую очистку. Кроме того, в этом случае радиационная нагрузка на сорбент минимальна.

Исходная активность ^{225}Ac (не более 2–4 ГБк (50–100 мКи)) пока ограничивается как возможностями его производства, так и радиационной устойчивостью сорбентов, используемых в прямом генераторе.

В то же время в некоторых случаях имеется необходимость в увеличении активности вводимого в организм ^{213}Bi (4–6 ГБк и выше (100–150 мКи)). С ростом активности растут радиационные и радиолитические нагрузки на сорбент, поэтому использование более радиационно устойчивых неорганических сорбентов для генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ представляется обоснованным.

В радиохимической практике наибольшее распространение получили генераторные системы $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ на основе как ионообменных (AGMP-50, AG 1; BioRad), так и экстракционно-хроматографических смол (Actinide Resin, UTEVA Resin; Triskem Int.) (табл. 17). Наиболее исследованным считается генератор $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ на основе катионообменной смолы типа AG MP-50, именно с использованием таких генераторов проводятся клинические испытания.

Таблица 17

Генераторные системы $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$, получившие наибольшее распространение в ядерной медицине

Сорбент	Тип	Среда
AGMP 50	прямой	1–1,5 М HCl или 0,1 М HCl + 0,1 М HI
Ac Resin	прямой	0,9 % NaCl
UTEVA Resin	обратный	Сорбция — 0,1 М HCl Десорбция — 0,5 М NaOAc + 0,75 М NaCl
Anex (anion-exchange resin)	обратный	Сорбция — 0,5 М HCl Десорбция — 0,1 М NaOAc

В оригинальном Карлсруэрском генераторе все количество ^{225}Ac сорбируется в верхней зоне катионообменной смолы AGMP-50 (рис. 34). Сорбцию актиния проводят из раствора 1–4 М HNO_3 . Для десорбции ^{213}Bi можно использовать растворы соляной кислоты или ее смесь в присутствии иодид-иона, например 0,1 М HCl/NaI или 0,1 М HCl/0,15 М HI. Из полученного элюата можно сразу проводить синтез РФП.

Для решения проблемы радиационного разрушения катионообменной смолы и последующего проскока материнского радионуклида был изготовлен усовершенствованный генератор. Исследователи лаборатории PNNL предлагают загрузку сорбционной колонки, равномерно насыщенной ~ 16 мКи ^{225}Ac в статических условиях из раствора 1,5 М HCl, примерно ~ 225 мг смолы (AG-MP50) и второй порцией смолы объемом 200 мг, которая служит в качестве защитного слоя,

удерживающего актиний-225 и отделенного от активной смолы с помощью пробки из стекловаты. После нарастания активности висмута-213 до равновесной величины его элюируют из генератора промывкой восходящим потоком с помощью раствора 0,1 М HCl + 0,1 М NaI.

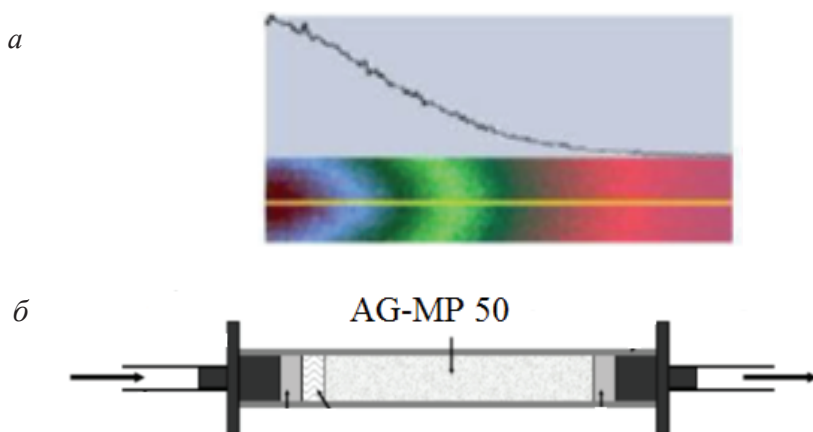


Рис. 34. Распределение активности материнского ^{225}Ac по длине сорбционной колонки (а) и внешний вид ^{213}Bi -генератора (б) — усовершенствованный Карлсруэровский генератор

Двухступенчатая генераторная система

Двухступенчатая генераторная система на основе экстракционно-хроматографической и ионообменной смолы была разработана для получения ^{213}Bi . На первую колонку с сорбентом AC Resin (силикагель, импрегнированный ди-2-этилгексилметандифосфоновой кислотой) сорбировали 0,8 мКи (2,96 МБк) ^{225}Ac из 0,5 М HNO_3 . Колонку использовали в качестве генератора, с которого ^{213}Bi элюировали 1 М HCl. Элюат разбавляли водой в 5 раз и пропускали через вторую колонку, содержащую катионит МР-50, на которой ^{213}Bi сорбировался, а затем вымывался 0,1 М HI. После 20 циклов элюирования ^{213}Bi с первой колонки проскок ^{225}Ac составлял < 0,05 %; наличия ^{225}Ac в элюате после второй колонки не обнаружено. Генератор использовали два раза в день в течение двух недель.

Рассмотрим очень интересную идею автоматизированного генератора. Данная система была разработана для получения ^{213}Bi из ^{225}Ac , предварительно очищенного от ^{229}Th и ^{225}Ra . Способ основан на хра-

нении 16 мКи ^{225}As , равновесного с дочерними продуктами распада, в растворе 0,5 М HCl . Ионообменная смола, которая могла бы быть разрушена за счет радиолиза в процессе временного хранения ^{225}As , отсутствует. Данный метод основан на использовании «системы» органических анионообменных смол, подготовленной особым способом. Вместо размещения ^{225}As в органической катионообменной смоле и выделения ^{213}Bi актиний-225 содержится в растворе HCl . Для выделения ^{213}Bi используют диск с тонкой пленкой «Анекс» (компания 3М). Анионообменная «система», содержащая висмут, промывается для удаления остатков ^{225}As раствором 0,5 М HCl . Промывной раствор с остатками ^{225}As , который держится отдельно, можно накопить и снова добавить к исходному материалу. Затем с анионообменной «системы» ^{213}Bi десорбируется в буферный раствор ацетата натрия (0,05 М NaOAc) с pH 4–5,5, что способствует проведению заключительного этапа и присоединению моноклонального антитела для лечения пациента. Продолжительность выделения ^{213}Bi — приблизительно 6 мин (для выделения 85–93 % ^{213}Bi).

Инверсионный генератор

Инверсионный генератор для многократного разделения ^{225}As и ^{213}Bi был разработан с использованием автоматизированной двухколоночной аппаратуры, контролируемой компьютером. Раствор 0,1 М HCl , содержащий ^{225}As , пропускали через колонку с сорбентом UTEVA, на которой дочерний ^{213}Bi прочно сорбируется, а материнский ^{225}As проскакивает и остается в растворе для накопления и следующего выделения ^{213}Bi . С колонки Bi десорбировали раствором 0,75 М $\text{NaCl}/0,5$ М NaAc , $\text{pH} = 4,0$. Для окончательной очистки раствор, содержащий ^{213}Bi , пропускали через катионит AG-50Wx8, на котором As сорбировался, а Bi оставался в растворе. Полное время выделения ^{213}Bi , включая отделение ^{225}As , составляло 19 мин. Инверсионный метод выделения короткоживущих α -радионуклидов имеет несомненные преимущества, т. к. при этом уменьшается возможность загрязнения растворов продуктами деградации сорбентов, образующимися при высокой радиационной дозе от долгоживущих материнских радионуклидов. Кроме того, селективное выделение дочерних радионуклидов можно проводить на небольших колонках из растворов большого объема, что особенно важно при работе с исходными растворами с низкой удельной

активностью. Однако при этом увеличивается время выделения короткоживущих радионуклидов.

При различной сорбционной активности выбранного сорбента к элементам радиоактивной цепочки имеется возможность отделить дочерний ^{213}Bi (45,6 мин) от материнского ^{225}Ac (9,9 сут) за счет промежуточного ^{221}Fr (4,9 мин). Сорбент выбирается из соображений минимального поглощения промежуточного ^{221}Fr при удовлетворительном поглощении дочернего ^{213}Bi и максимальном удержании материнского ^{225}Ac . Для этого предложена смола Actinide Resin (TrisKem International), удовлетворяющая этим требованиям. На основании полученного результата предложена схема генератора с двумя колонками Actinide Resin.

Сорбированный на первой колонке ^{225}Ac постоянно промывается элюирующим раствором, в котором ^{221}Fr , не сорбируемый сорбентом, переносится в байпасную систему, где постоянно копится ^{213}Bi . Затем раствор с ^{213}Bi поступает на вторую колонку, где и сорбируется. По прошествии 8–10 периодов полураспада ^{213}Bi цепочка придет в равновесие и накопленный висмут можно десорбировать 1 М HCl .

Дозовые нагрузки при использовании препаратов ^{225}Ac и радиационная устойчивость сорбентов и экстрагентов

Одним из ограничений в использовании сульфокатионитов для выделения актиния является их радиационная неустойчивость. Под воздействием ионизирующего излучения происходит разрушение функциональных групп сульфокатионитов и переход их в растворимое состояние с образованием сульфат-ионов. Поэтому при прохождении исходного раствора, содержащего большие количества радия, через сорбент на колонке может образоваться малорастворимый RaSO_4 , что затрудняет дальнейшее выделение актиния. Установлено, что катионит AG50W-x8 не может быть использован при дозе облучения больше 10^7 Гр, т. к. в этих условиях катионит теряет до 30 % обменной емкости. Поэтому целесообразнее либо проводить переработку больших количеств облученного радия в несколько приемов, либо актиний выделять первым, например с использованием методов осаждения. Для этих целей перспективно также использование неорганических сорбентов. Время контакта радия со смолой в процессе прохождения раствора через колонку можно уменьшить, если проводить разделение в азотнокислом растворе.

На рис. 35 проведены расчеты поглощенной дозы для 25 мКи ^{225}As , из графика следует, что величина поглощенной дозы для 25 мКи ^{225}As лежит в интервале от 10^6 до 10^8 Гр, что практически исключает возможность использования ионообменных смол в генераторах ^{213}Bi , особенно при активности 100–200 мКи ^{225}As .

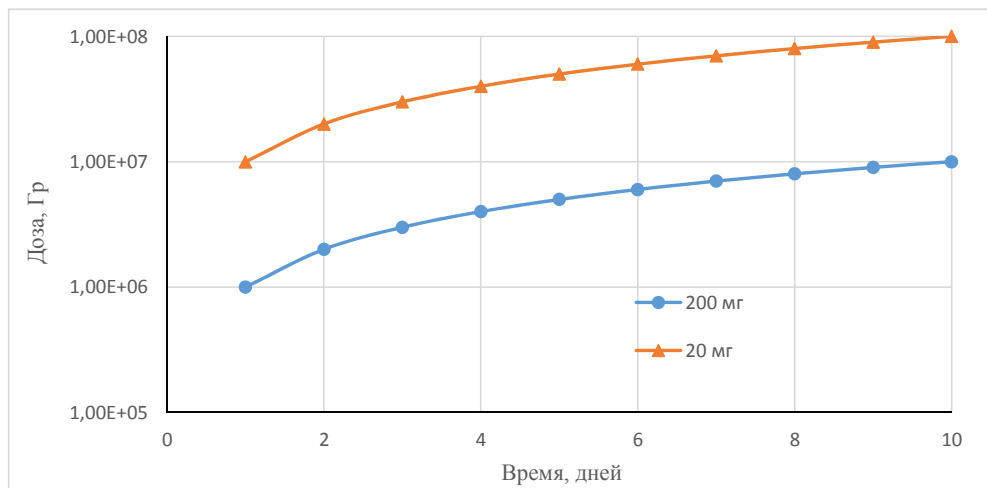


Рис. 35. Расчеты поглощенной дозы для 25 мКи ^{225}As для разных количеств смолы AGMP-50 (от 20 до 200 мг)

Кроме этого, при работе с ^{225}As необходимо учитывать соблюдение радиационной безопасности. В ходе операций загрузки/промывки генераторов возникает опасность облучения оператора, поскольку увеличивается активность исходного материала от 1–20 мКи до > 50 мКи актиния-225. Для ^{225}As активностью 20 мКи мощность дозы составляет 10 Р/час в прямом контакте. С увеличением расстояния от источника мощность дозы будет уменьшаться, но даже при таких уровнях активности все процедуры по выделению ^{213}Bi должны проводиться в горячих камерах и безусловное преимущество имеют автоматизированные генераторы, основанные на применении радиационно устойчивых сорбентов.

Относительно новый и потенциально полезный подход в ядерной медицине основан на концепции генератора *in vivo*. Концепция предполагает мечение различных молекулярных носителей (комплексы, пептиды, mAb, mAb-фрагменты и т. д.) с промежуточным материнским генератором, который после накопления в желаемой ткани гене-

рирует дочерний радионуклид с гораздо более коротким периодом полураспада. Эти дочерние радионуклиды, образующиеся *in vivo*, могут выступать как агент для диагностики (если распадаются через однофотонное или позитронное излучение) или как терапевтический агент (если распадается через α -, β - или электронную эмиссию). В частности, для терапии, т. к. дочерний нуклид будет находиться в равновесии с материнским, испускание частиц от дочернего нуклида будет вносить значительный вклад в дозу радиации.

Продолжающееся клиническое применение радиотерапевтического ^{213}Bi может само по себе рассматриваться как вариант генератора *in vivo*, т. к. при распаде различные дочерние нуклиды остаются в непосредственной близости от материнского нуклида в зоне клеточного окружения. В настоящее время основное клиническое применение висмута-213 для лечения миелогенных лейкозов и применение актиния-225 приобретает интерес в терапии из-за более длительного физического полураспада, что способствуют повышению дозы облучения в ткани мишени. Использование закомплексованного ^{225}Ac в генераторе *in vivo* предполагается как целесообразная процедура при лечении онкологии. Эта концепция использования материнского радионуклида для повышения терапевтической эффективности в опухолевых клетках имеет особое значение, поскольку потенциальная полезность лучевой терапии часто ограничивается облучением нецелевых тканей. Генератор *in vivo*, таким образом, потенциальная альтернатива для уменьшения экспозиции и лучевой нагрузки на больного.

Вопросы для самоконтроля

1. Назовите пути получения радионуклидов для терапии.
2. Каковы основные требования к РН для терапии?
3. Предложите технологию получения ^{188}W .
4. Предложите технологию получения ^{225}Ac .
5. Предложите химическую схему генератора $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$.
6. Предложите химическую схему генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Жуйков Б. Л. Успехи и проблемы получения медицинских радиоизотопов в России / Б. Л. Жуйков // Успехи физических наук. — 2016. — Т. 186. — № 5. — С. 544–549.

2. Егоров Ю. В. Радиоактивность и смежные проблемы. Физические основы радиоактивности и методы обработки результатов измерений : учебное пособие / Ю. В. Егоров, Н. Д. Бетенеков, В. Д. Пузакко. — Екатеринбург : УГТУ-УПИ, 2008. — 130 с.

3. Коробков В. И. Методы приготовления препаратов и обработка результатов измерений радиоактивности / В. И. Коробков, И. Б. Лукьянов. — Москва : Атомиздат, 1973.

4. Схемы распада радионуклидов. Энергия и интенсивность излучения. Рекомендации МКРЗ, публикация 38 : в 3 томах / под ред. А. А. Моисеева. — Москва : Энергоатомиздат, 1987.

5. Hendee W. R. Medical imaging physics / W. R. Hendee, E. R. Ritenour. — 4th ed. — New York : Wiley-Liss, 2002. — 536 p. — ISBN 978-0-471-38226-3.

6. Production of Long Lived Parent Radionuclides for Generators: ^{68}Ge , ^{82}Sr , ^{90}Sr and ^{188}W / International Atomic Energy Agency. — Vienna, 2010. — Radioisotopes and radiopharmaceuticals series No. 2.

7. Ларенков А. А. Получение препаратов ^{68}Ga высокой химической и радиохимической чистоты для позитронно-эмиссионной томографии : диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук / Ларенков Антон Алексеевич ; Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова. — Москва, 2015. — 155 с.

8. Получение стронция-82 из мишени металлического рубидия на пучке протонов с энергией 100 МэВ / Б. Л. Жуйков, В. М. Коханюк, В. Н. Глущенко [и др.] // Радиохимия. — 1994. — Т. 36. — С. 494–498.

9. Патент на изобретение RU 2356113 C1. Получение радиостронция (варианты) : № 2008111555/06 : заявл. 27.03.2008 : опубл. 20.05.2009 / Жуйков Б. Л., Ермолаев С. В., Коханюк В. М.

10. Патент на изобретение RU 2393564 C2. Мишень для получения радионуклидов и способ ее изготовления (варианты) : № 2008136585/06 : заявл. 12.09.2008 : опубл. 27.06.2010 / Жуйков Б. Л., Коняхин Н. А., Коханюк В. М., Сривастава С.

11. Жуйков Б. Л. Сорбция радиостронция из жидкого металлического рубидия / Б. Л. Жуйков, В. М. Коханюк, Д. С. Винсент // Радиохимия. — 2008. — Т. 50. — № 2. — С. 162–167.

12. Л. И. Гусева. Радиоизотопные генераторы короткоживущих α -излучающих радионуклидов, перспективных для использования в ядерной медицине / Л. И. Гусева // Радиохимия. — 2014. — Т. 56. — № 5. — С. 385–399.

13. Изотопы: свойства, получение, применение : в 2 книгах / под ред. В. Ю. Баранова. — Москва : Физматлит, 2005. — ISBN 5-9221-0523-X.

14. Васильев А. Н. Способ извлечения чистого ^{225}Ac , получаемого из облученных ^{226}Ra -мишеней. Получение ^{225}Ac и ^{223}Ra из облученного протонами природного тория : диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук / Васильев Александр Николаевич ; Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова. — Москва, 2016. — 163 с.

15. Получение ^{225}Ac и ^{223}Ra при облучении Th ускоренными протонами / Б. Л. Жуйков, С. Н. Калмыков, С. В. Ермолаев [и др.] // Радиохимия. — 2011. — Т. 53. — № 1. — С. 66–72

16. Report on joint IAEA-JRC workshop “Supply of Actinium-225”. Vienna : IAEA, 2018.

17. Production of ^{225}Ac from Th-229 for targeted alpha therapy / C. Apostolidis [et al.] // *Analytical Chemistry*. — 2005. — Vol. 77. — P. 6288–6291.
18. Morgenstern A. Targeted Alpha Therapy with ^{213}Bi . / A. Morgenstern, F. Bruchertseifer, C. Apostolidis // *Current Radiopharmaceuticals*. — 2011. — No. 4. — P. 295–305.
19. Перспективы создания генератора $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ с использованием гидроксидных неорганических сорбентов / Н.Д. Бетенеков, Е.И. Денисов, А.Н. Васильев [и др.] // *Радиохимия*. — 2019. — Т. 61. — № 2. — С. 159–167.
20. Ермолаев С.В. Изучение движения генетически связанных радионуклидов ^{221}Fr и ^{213}Bi в хроматографической среде / С.В. Ермолаев, А.К. Скасырская // *Радиохимия*. — 2019. — Т. 61. — № 1. — С. 41–50.
21. An $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ generator system for therapeutic clinical applications: construction and operation / M. R. McDevitt, R. D. Finn, G. Sgouros [et al.] // *Applied Radiation and Isotopes*. — 1999. — No. 50 (5). — P. 895.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
1. Ядерная медицина в мире	5
Вопросы для самоконтроля	10
2. Ядерная медицина в России	11
Вопросы для самоконтроля	16
3. Радионуклидные генераторы в ядерной медицине.....	17
3.1. Основной закон радиоактивного распада	18
3.2. Классификация радионуклидных генераторов.....	26
Вопросы для самоконтроля	30
4. Генераторные позитрон-излучатели	32
4.1. Генератор ^{44}Ti ($T_{1/2} = 60$ лет) / ^{44}Sc ($T_{1/2} = 3,927$ ч).....	34
4.2. Генератор ^{68}Ge ($T_{1/2} = 270,8$ сут)/ ^{68}Ga ($T_{1/2} = 68$ мин).....	35
4.3. Генератор ^{82}Sr ($T_{1/2} = 25,6$ сут)/ ^{82}Rb ($T_{1/2} = 1,273$ мин)	53
Вопросы для самоконтроля	67

5. Генераторные фотон-излучатели.....	68
Генератор ^{99}Mo ($T_{1/2} = 2,7477$ сут)/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2} = 6,006$ ч)	69
Вопросы для самоконтроля	70
6. Генераторные излучатели заряженных частиц для терапии.....	71
6.1. Генератор ^{90}Sr ($T_{1/2} = 28,6$ года)/ ^{90}Y ($T_{1/2} = 64,1$ ч)	72
6.2. Генератор ^{188}W ($T_{1/2} = 69$ сут)/ ^{188}Re ($T_{1/2} = 16,9$ ч)	74
6.3. Генератор ^{227}Ac ($T_{1/2} = 21,77$ года)/ ^{223}Ra ($T_{1/2} = 11,43$ сут).....	76
6.4. Генератор ^{225}Ac ($T_{1/2} = 10$ сут)/ ^{213}Bi ($T_{1/2} = 45,6$ мин)	77
Вопросы для самоконтроля	100
Библиографический список	101

Учебное издание

Денисов Евгений Иванович

**ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА РАДИОНУКЛИДОВ
В ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ**

Редактор *Т. Е. Мерц*
Верстка *Е. В. Ровнушкиной*

Подписано в печать 16.04.2021. Формат 70×100 1/16.
Бумага офсетная. Цифровая печать. Усл. печ. л. 8,71.
Уч.-изд. л. 5,2. Тираж 30 экз. Заказ 40.

Издательство Уральского университета
Редакционно-издательский отдел ИПЦ УрФУ
620049, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 5
Тел.: 8 (343) 375-48-25, 375-46-85, 374-19-41
E-mail: rio@urfu.ru

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре УрФУ
620075, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4
Тел.: 8 (343) 350-56-64, 350-90-13
Факс: 8 (343) 358-93-06
<http://print.urfu.ru>

Для заметок

